

TOTALSYNTHESE VON FUNGIZIDEN DES MELITHIAZOL C-TYPS

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer.nat.)

genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von
SUZANNE WASSMANN
aus Addis Abeba / Äthiopien

1. Referent:	Prof. Dr. G. Höfle
2. Referent:	Prof. Dr. S. Schulz
eingereicht am:	17. Dezember 2001
mündliche Prüfung (Disputation) am:	06. Mai 2002

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Prof. Dr. Gerhard Höfle der Abteilung Naturstoffchemie der Gesellschaft für biotechnologische Forschung mbh (GBF) in Braunschweig angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Höfle gilt mein besonders herzlicher Dank für die außerordentlich interessante Themenstellung, die vielfältige Unterstützung, zahlreichen Anregungen und die mir gewährten Freiheiten bei der Gestaltung meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Stefan Schulz danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Naturstoffchemie danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre, stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung. Besonders meine Laborgenossen, Frau Ulrike Nolte und Dr. Udo Söker haben dafür gesorgt, daß die Zeit wie im Flug vergangen ist.

Den Mitarbeiterinnen der NMR-Abteilung, Frau B. Jaschok-Kentner und Frau C. Kakoschke, gilt mein besonderer Dank für die außerordentlich zuverlässige und schnelle Aufnahme der zahlreichen Kernresonanzspektren. Herr. R. Christ verlor auch bei Abgabe der über die Jahre gesammelten MS-Proben nicht den Überblick. Frau S. Weißflog und Dr. H.-J. Hecht danke ich für die Messung der Röntgenstrukturen. Frau S. Reinecke, Frau U. Nolte, Frau I. Schleicher, Frau A. Ritter und Frau R. Fährnich danke ich für die Aufnahmen der HPLC-MS-Spektren.

Frau Dr. B. Kunze und Herrn Dr. F. Sasse möchte ich für die Durchführung der biologischen Tests danken.

Meinen Eltern, Geschwistern und Jörg gilt mein Dank für die bedingungslose Unterstützung während meiner Zeit in Braunschweig.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Suzanne Wassmann
Geburtsdatum, -ort: 28. Juni 1971, Addis Abeba/Äthiopien
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1977 - 1981 Grundschole Wardenburg
1981 - 1983 Orientierungsstufe Wardenburg
1983 - 1990 Graf-Anton-Günther-Schule, Oldenburg (Oldb.), Abschluß: Abitur

Studium

1990 - 1997 Studium Chemie (Diplom) an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg
November 1993 Vordiplomprüfung
Dezember 1997 Diplomprüfung
Diplomarbeit an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg unter der Leitung von Prof. Dr. Jürgen Martens. Thema: *(all-R)-Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure und andere Aminosäuren als Precursor für die Darstellung von Chiralica unter besonderer Berücksichtigung der C₂-Symmetrie.*

Arbeitserfahrung

Januar - Juli 1998 Assistent Quality Manager (ISO 9001) bei Straschu Leiterplatten GmbH, Oldenburg
September -
November 1998 Stipendiatin des BBSRC am Institute of Biotechnology, University of Cambridge (UK)
Seit Januar 2002 Laborleiterin (Forschung und Entwicklung) bei Honeywell Specialty Chemicals, Seelze, Deutschland.

Promotion

Dezember 1998 -
Dezember 2001 Anfertigung der Dissertation an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF) unter Leitung von Prof. Dr. Höfle (Abt. Naturstoffchemie)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pilze - Fungizide - Historisches	1
1.2	β -Methoxyacrylat-Naturstoffe	3
1.3	Die Chemie der β -Methoxyacrylate	6
1.3.1	Myxothiazole	6
1.3.2	Melithiazole	8
1.3.3	Cystothiazole.....	10
1.3.4	Strobilurine und Oudemansine	12
2	Aufgabenstellung und Vorüberlegungen	14
2.1	Totalsynthese von Melithiazol C und Melithiazol C-Methoxim	14
2.2	Synthese eines 2-Aza-Analogons des Melithiazol C-Methoxims	15
2.3	Synthese des C6,C7-Bisdehydroanalogons von Melithiazol C-Methoxim	15
2.4	Synthese cyclischer Oxim-Analoga des Melithiazol C-Methoxims.....	15
2.5	Nomenklatur und Abbildungen der Stereochemie.....	16
3	Totalsynthese von Melithiazolen <i>via</i> HECK-Kupplung	17
3.1	Übersicht.....	17
3.2	Vorüberlegungen und Synthesep lanung	17
3.3	Darstellung der Enonzwischenstufe 27	19
3.4	Darstellung der C2-substituierten 4-Bromthiazole.....	21
3.5	HECK-Kupplung von Enon 27 mit den Thiazolbausteinen 34 und 35	21
3.5.1	Die HECK-Kupplung: Mechanistische Übersicht.....	21
3.5.2	HECK-Kupplung von Enon 27 mit 4-Bromthiazolen 34 und 35	23
3.6	Abschließende Syntheseschritte	23
3.6.1	Reduktion der HECK-Produkte unter LUCHE-Bedingungen	23
3.6.2	Methylierung der Alkohole 39 und 38 , Abspaltung der Schutzgruppe.....	26
3.7	Zusammenfassung	28
4	Synthesen von stereoisomerenreinen Melithiazolen	30
4.1	Die enantioselektive Reduktion der C5-Carbonylgruppe im Ketomelithiazol 36.....	30
4.1.1	Übersicht und mechanistische Details der CBS-Reduktion.....	30
4.1.2	Ergebnisse der CBS-Reduktion von 36	31
4.1.3	Weitere Versuche zu enantioselektiven Reduktionen der C5-Carbonylgruppe in (\pm)- 36	33
4.2	Versuche zur enantioselektiven Alkylierung am C4-Kohlenstoffatom	33
4.3	Vorversuche zur enzymatischen Einführung des C5-Stereozentrums.....	35
4.4	Racematspaltung der α -alkylierten Carbonsäure (\pm)- 32	36

4.5	Zusammenfassung	41
5	Synthesen von Melithiazol C-Methoxim mit enantiomerenreinen C1-C5-Bausteinen 46 und 32	42
5.1	Synthese von Melithiazol C-Methoxim mit (4 <i>R</i>)-32: Die HECK-Kupplung	42
5.2	Die Melithiazol C-Methoxim-Synthese mit (4 <i>R</i>)/(4 <i>S</i>)-46: Die STILLE-Kupplung	44
5.2.1	Mechanistische Übersicht	44
5.2.2	Vorüberlegungen und Retrosynthese	45
5.2.3	Synthese des Vinyliodids 57	46
5.2.4	Synthese des Thiazol-Stannyls 58	49
5.2.5	STILLE-Kupplung, Schutzgruppenabspaltung und Methylierung	49
5.3	Zusammenfassung	51
6	Synthese von Melithiazol C-Methoxim via Aldol-Reaktion	53
6.1	Vorüberlegungen und Retrosynthese	53
6.2	Synthese	53
6.3	Zusammenfassung	55
7	Stereoselektive Synthese von Melithiazol C-Methoxim via EVANS-Aldol-Reaktion	56
7.1	Stereochemischer Exkurs	56
7.2	Übersicht und Retrosynthese	56
7.3	Synthese des Aldehyds 68	57
7.4	EVANS-Aldol Reaktion	58
7.5	Abspaltung des EVANS-Auxiliars, Schutzgruppenabspaltung, Röntgenstrukturanalyse	64
7.6	C ₂ -Kettenverlängerung und Umwandlung in den Pharmakophor	67
7.7	Zusammenfassung	68
8	Synthese eines 2-Aza-analogen Melithiazol C-Methoxims	70
8.1	Allgemeines und Vorüberlegungen	70
8.2	Aldolreaktion, Methylierung des Aldolprodukts und Einführung der Oxim-Funktion	71
8.3	Darstellung und Acylierung des Imidats	72
8.4	Die Konfiguration des 2-Aza-Pharmakophors: <i>E</i> oder <i>Z</i> ?	73
8.5	Untersuchung der Hydrolysestabilität des Acylimidats 26	75
8.6	Zusammenfassung	76
9	Synthese cyclischer Melithiazol C-Methoxim-Derivate	77
9.1	Vorüberlegungen	77
9.2	Die 1,3-dipolare Cycloaddition: Darstellung des Isoxazolin-Derivats 86	78
9.3	Synthese des Stannyls 87, STILLE-Kupplung	79
9.4	Darstellung des Isoxazolyl-Thiazol-Derivats 95	81
9.5	Zusammenfassung	82

10	Synthese von C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxim	84
10.1	Übersicht und Retrosynthese.....	84
10.2	Die SONOGASHIRA-Kupplung	85
10.3	Synthese	86
10.4	Zusammenfassung.....	88
11	Biologische Aktivität von Melithiazolderivaten.....	89
12	Zusammenfassung.....	93
12.1	Totalsynthesen von Melithiazol C und Melithiazol C-Methoxim	93
12.2	Synthese eines 2-Aza-Analogons des Melithiazol C-Methoxim	94
12.3	Synthese eines Isoxazolin- und eines Isoxazol-derivatisierten Melithiazols.....	94
12.4	Synthese des C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxim	95
12.5	Biologische Aktivität von synthetischen Melithiazolen	95
13	Experimenteller Teil.....	96
13.1	Allgemeines.....	96
13.1.1	Abkürzungen	96
13.1.2	Analytische Verfahren und Geräte.....	96
13.1.3	Trocknung von Lösungsmitteln und Schutzgas	98
13.2	Beschreibung der Experimente und Charakterisierung der Syntheseprodukte	98
13.2.1	Kapitel 3	98
13.2.2	Kapitel 4	110
13.2.3	Kapitel 5	113
13.2.4	Kapitel 6	118
13.2.5	Kapitel 7	121
13.2.6	Kapitel 8	129
13.2.7	Kapitel 9	133
13.2.8	Kapitel 10	141
14	Literaturverzeichnis.....	145

1 Einleitung

1.1 Pilze - Fungizide - Historisches

In den Jahren 1845 - 1850 führten die durch die Pilzinfektion mit *Phytophthora infestans* hervorgerufenen Kartoffelmißernten in Irland zu einer der größten Emigrationswellen in der Geschichte Irlands.^[1] Insgesamt wanderten 1.5 Millionen (darunter auch die Vorfahren J.F. Kennedys) der damals acht Millionen Einwohner Irlands in die USA, Kanada oder die Kolonien des British Empire aus. Eine Million Iren starben an den Folgen der Hungersnot. 1885 wurde endlich zufällig ein Mittel zur Bekämpfung dieses Pilzes gefunden: Die sogenannte Bordeaux-Brühe, bestehend aus einer Kupferkalklösung. Die Lösung wurde ursprünglich auf Weinstöcke aufgebracht, um Passanten vom Stehlen der auffallend chemisch kontaminierten Pflanzen abzuhalten. Pierre Millardet fiel auf, daß Pflanzen, die mit der Bordeaux-Brühe behandelt worden waren, im weiteren Verlauf gegen *Plasmopara viticola*, den Erreger des Gemeinen Mehltaus, resistent waren. Das Fungizid konnte auch erfolgreich gegen den verwandten Erreger der Kartoffelfäule angewandt werden. Nun war auch plausibel, warum walisische Kartoffelfelder, die in Windrichtung von Kupferminen lagen, nicht von der Krankheit betroffen waren. Trotz der Entdeckung des Fungizids kam es noch einmal zu einer durch *Phytophthora infestans* hervorgerufenen Hungersnot: 1916, während des Ersten Weltkriegs, starben in Deutschland 700.000 Menschen, da alle Kupfervorräte zur Waffenherstellung benutzt und keine Ressourcen für die Herstellung von Bordeaux-Brühe freigegeben wurden.

Die frühen Fungizide waren anorganische Verbindungen, die in der Regel recht unselektiv, humantoxisch und nur in hohen Aufwandmengen wirksam waren.^[2] In den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts begann man mit der planmäßigen industriellen Forschung zur Auffindung mindertoxischer und selektiv wirkender organischer Substanzen.^[3] Inzwischen gibt es eine große Zahl von Fungiziden, die der Landwirtschaft zur Verfügung stehen: 1998 zählte man 158 zugelassene Fungizide.^[4] Während die Verwendung von Schwefel, Schwefel-, Zinn- und Kupferverbindungen heute nur mehr eine sehr geringe Bedeutung hat, stehen Verbindungen aus verschiedenen organischen Substanzklassen als Fungizide im Vordergrund:

Thiocarbamate und Thiurame^[5] leiten sich von der instabilen Dithiocarbaminsäure ab. Zu dieser Fungizidgruppe gehört eins der ältesten organischen Fungizide, das 1937 patentierte Thiram. Fungizide der Dithiocarbaminsäure sind breit einsetzbar, besitzen oft auch andere Eigenschaften wie herbizide und insektizide Wirkung und greifen auf mehreren Wegen in den Stoffwechsel der Pilzzellen ein; unter anderem werden Komplexe mit metallhaltigen Enzymen wie Ascorbinsäureoxidase gebildet.

Carboxanilide^[5] greifen in den Atmungsstoffwechsel empfindlicher Pilze ein. Hier wird der Elektronentransport in den Mitochondrien gehemmt, so daß es zu einer Anreicherung von Succinat kommt. Durch verschiedene Substituenten am Anilinring oder den Ring an der Carbonylgruppe kann das Wirkungsspektrum der Carboxyanilide verändert werden.

Benzimidazole^[5] besitzen ein sehr breites Wirkspektrum und hatten zunächst eine große Bedeutung erreicht. Sie reagieren in der Zelle mit dem β -Tubulin und hemmen damit die Kernteilung. Da Benzimidazole typische "one-site-inhibitors" sind, gegen die der Pilz durch geringe Veränderung des Proteins

der Mikrotubuli eine Resistenz entwickeln kann, mußte die Anwendung der Benzimidazole in den letzten Jahren durch aufgetretene Resistenzen immer mehr eingeschränkt werden.

Imidazole und Triazole werden unter der Bezeichnung "Azole"^[5] zusammengefaßt, da sie den gleichen Wirkmechanismus gegen Pilze aufweisen: Diese Fungizide greifen hemmend in die von Lanosterol ausgehende Ergosterol-Biosynthese ein, indem das C14-demethylierende Enzym blockiert wird, wodurch es zu einer Anreicherung der entsprechenden Vorstufen kommt. Pyrimidin-Fungizide besitzen eine ähnliche Wirkweise und werden daher ebenfalls zu diesen sogenannten Demethylierungs-Inhibitor-Fungiziden (DMI-Fungizide) gezählt.

Morpholin-Fungizide^[5] greifen ebenfalls in die Sterolbiosynthese ein, es werden jedoch andere Enzyme gehemmt als bei Verwendung von DMI-Fungiziden. Oft werden Morpholin-Fungizide in Kombination mit Azolen eingesetzt, um eine Resistenzentwicklung zu verhindern oder hinauszuzögern.

Der Wirkmechanismus von Dicarboximiden und Acylanilinen^[5] ist noch nicht geklärt; für die Acylaniline wird ein Eingriff in die RNS-Synthese vermutet. Auch hier wird eine schnelle Resistenzentwicklung beobachtet, was darauf schließen läßt, daß es sich ebenfalls um "one-site-inhibitors" handelt.

Strobilurine^[5] leiten sich vom Naturstoff Strobilurin A ab. Substanzen dieses Typs hemmen die Elektronenübertragung am Cytochrom bc_1 -Komplex und verhindern so die ATP-Bildung der Zelle. Auch Strobilurine kommen im wesentlichen in Mischpräparaten zum Einsatz, da bereits Resistenzen beobachtet wurden.

Die Fungizidforschung wird trotz des bereits bestehenden Angebots an Wirkstoffen stark vorangetrieben. Nach Fungiziden mit neuen Wirkmechanismen wird aus verschiedenen Gründen auch heute geforscht; so sind gegen die zur Zeit im Weinbau auftretenden Pilzarten *Esca* und *Eutypia* noch keinerlei Wirkstoffe bekannt.^[6] Immer wieder entwickeln sich Resistenzen von Pilzen gegen ihre vorher erfolgreichen Fungizide. Auch hier ist die Forschung nach veränderten und neuen Wirkstoffen gefordert. Letztendlich geht es auch um die Entwicklung marktwirtschaftlich interessanter, weil unaufwendig herzustellender Fungizide.

Das Screening von Naturstoffen zum Auffinden von Leitstrukturen spielt nicht nur beim Identifizieren von fungiziden Wirkstoffen und Leitstrukturen eine große Rolle. So stellten CRAGG ET AL. 1997 fest, daß in den letzten Jahren bis zu 60% der zugelassenen oder vor der Zulassung stehenden Medikamente in den Vereinigten Staaten Naturstoffe sind, sich partialsynthetisch von ihnen ableiten oder vollsynthetische Naturstoffe oder Naturstoffderivate sind.^[7] Synthesebibliotheken aus der kombinatorischen Chemie und Molecular Modelling haben in den letzten Jahren das Screening von Naturstoffen im Vergleich zu früheren Jahren etwas in den Hintergrund treten lassen.

Oft besitzen die im Naturstoffscreening identifizierten antifungischen Leitstrukturen eine schlechte Selektivität, zu hohe Toxizität oder geringe Stabilität. Synthetische Variationen können diese Probleme in vielen Fällen lösen. Totalsynthese und strukturelle Vereinfachung der Wirkstoffe sind wichtige synthetische Herausforderungen, da ausreichende Mengen durch Fermentation oft nicht zugänglich gemacht werden können.

1.2 β -Methoxyacrylat-Naturstoffe

1978 publizierten ANKE und STEGLICH die Struktur eines antifungischen Wirkstoffes aus *Strobilurus tenacellus*, der den Namen Strobilurin erhielt und dessen Struktur mit der von Mucidin, einem 1974 und 1979 von MUSILEK ET AL. veröffentlichten antifungischen Wirkstoff aus *Oudemansiella mucida*, offenbar identisch war. 1984 wurde die Struktur beider Verbindungen von ANKE ET AL. korrigiert, die Doppelbindungsgeometrie war zunächst nicht korrekt erkannt worden.^[8] Mit Strobilurin A (**1**) wurde die erste Verbindung einer Substanzklasse publiziert, die als Leitstruktur außerordentlich erfolgreich zur Entwicklung neuer Fungizide beitragen sollte: Die β -Methoxyacrylate (s. Abb. 1).

Mit der Isolierung von Myxothiazol A (**3**) im Jahr 1980^[9] und Oudemansin A (**2**) 1979^[10] wurden weitere prominente Vertreter der β -Methoxyacrylate mit 4,5-Einfachbindung bekannt. Alle zeichnen sich durch eine β -Methoxyacrylat-Einheit aus. Diese kann wie im Typ 1 in α -Position zum Acrylat mit dem Rest des Moleküls verknüpft sein. Dies ist bei Strobilurin A und Oudemansin A der Fall. Im Typ 2 ist die β -Methoxyacrylat-Einheit in β -Position zum Acrylatrest mit dem übrigen Molekül verknüpft. Dies trifft beispielweise für Myxothiazol A (**3**) zu (hier liegt allerdings ein Acrylamid statt eines Acrylesters vor).

Typ 1: α -verknüpfte natürliche β -Methoxyacrylate



Typ 2: β -verknüpftes natürliches β -Methoxyacrylat

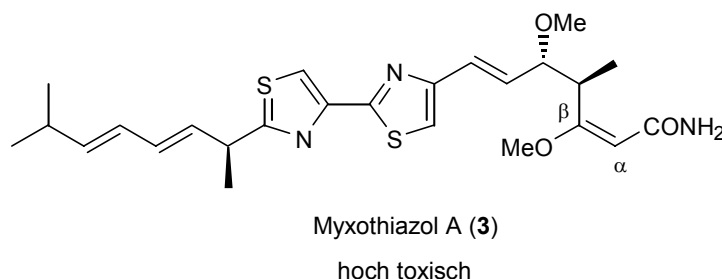


Abb. 1 Prominente Vertreter α - und β -verknüpfte β -Methoxyacrylat-Fungizide

BECKER, VON JAGOW ET AL. identifizierten 1981 die (*E*)- β -Methoxyacrylat-Einheit als den wirksamen Pharmakophor der β -Methoxyacrylate.^[11] Die Verbindungen binden reversibel an das Ubihydrochinon-Oxidations-Zentrum des bc_1 -Komplexes. Der bc_1 -Komplex ist ein Enzym, das in der inneren Zellmembran von Pilzen und anderen Eukaryonten lokalisiert ist und den Elektronentransfer zwischen dem li-

pophilen Ubihydrochinon und dem hydrophilen Cytochrom C katalysiert. Während dieses Prozesses wandern Protonen durch die Zellmembran und erzeugen dabei einen Protonengradienten, der die Bildung von ATP, dem Energiespeicher und -lieferanten der Zelle, antreibt.^[37] Bindet ein (*E*)- β -Methoxyacrylat an den bc_1 -Komplex, kommt es offenbar zu einer konformationellen Verformung des Enzyms. Ubihydrochinon kann zwar noch binden, wird aber nicht oxidiert. Durch den hierdurch unterbundenen Elektronenfluß vom Ubihydrochinon zum Eisen-Schwefel-Protein des bc_1 -Komplexes und zum Cytochrom C kann durch den ausbleibenden Protonengradienten kein ATP mehr gebildet werden. Physiologisch folgt aus dem ATP-Mangel eine besonders ausgeprägte Hemmung von stark energie-, d.h. atmungsabhängigen Wachstumsprozessen, wozu auch das Mycelwachstum von Pilzen gehört. Eine weitere Folge dieses ATP-Mangels ist offenbar die beobachtete vollständige Hemmung der Protein-RNA- und DNA-Synthese.^[12]

Inzwischen sind viele Varianten von Strobilurinen, Oudemansinen ("Typ 1"- β -Methoxyacrylate) sowie Myxothiazolen und Strukturverwandten des Myxothiazols (Melithiazole, Cystothiazole, "Typ 2"- β -Methoxyacrylate) bekannt. Während Oudemansine, Myxothiazole, Melithiazole und Cystothiazole eine (4*R*,5*S*)-Konfiguration besitzen, sind die C4- und C5-Kohlenstoffatome in Strobilurinen sp^2 -hybridisiert und daher achiral. Derivate kommerziellen Interesses lehnen sich deshalb ausschließlich an die Strobilurin-Struktur an (s. Abb. 2). Vor allem das Fehlen der C4,C5-Stereozentren macht das Strobilurin A (**1**) zu einer attraktiven Leitstruktur. Die Integration der C4,C5-Bindung in eine Phenylgruppe erhöht u.a. besonders die Photostabilität der Verbindungen im Einsatz auf der Pflanze.^[12] Im außeruniversitären Bereich haben sich besonders die Fungizidforschungsgruppen bei der BASF unter der Leitung von DR. SAUTER und bei Zeneca Agrochemicals um die Entwicklung und Optimierung neuer β -Methoxyacrylat-Fungizide verdient gemacht. Abb. 2 zeigt zwei Beispiele erfolgreicher Fungizide, die das Ergebnis umfangreicher Screenings von Strobilurinvarianten dieser Arbeitsgruppen sind. Daß DR. SAUTER im Jahr 2000 für seine Arbeiten an Strobilurinen die renommierte Auszeichnung "Hero of Chemistry" der American Chemical Society verliehen wurde, betont noch einmal die Bedeutung der Strobilurinforschung.^[13]

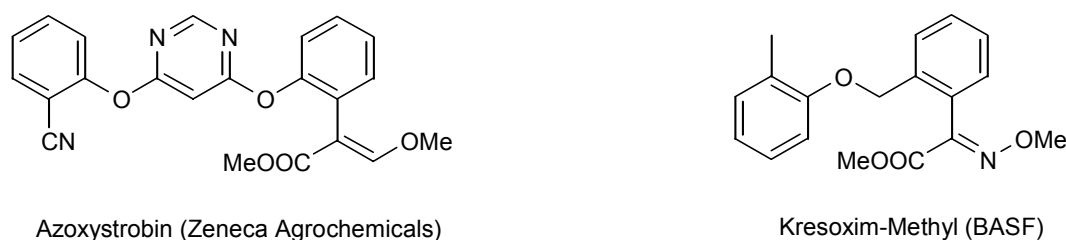


Abb. 2 Erfolgreiche Agrochemikalien, die sich aus der Strobilurin-Struktur ableiten

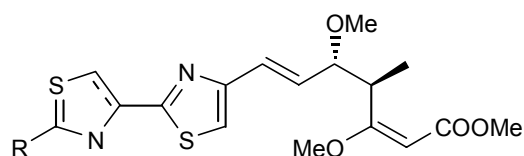
Durch den Vergleich strukturell vereinfachter Analoga wurde die Zuordnung der (*E*)- β -Methoxyacrylat-Einheit als Pharmakophor bestätigt.^[14,12] Kresoxim Methyl (s. Abb. 2) ist das Ergebnis einer tiefgehenden Variation des Methoxyacrylat-Pharmakophors^[15] und der strukturellen Vereinfachung des Moleküls durch Verzicht auf die C6,C7-Linker-Doppelbindung.

Besonders wichtig war die Erkenntnis, daß die Aufgabe der (*E*)-Geometrie des Pharmakophors zum Verlust der Aktivität führt.^[14,15,12] Ebenfalls unabdingbar für die Aktivität ist die cisoide Anordnung der

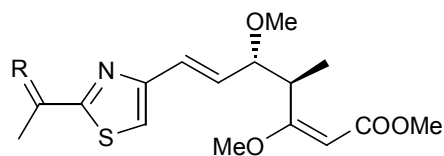
zentralen C4,C5-Einfachbindung zu einer nahezu rechtwinkligen Anordnung des β -Methoxyacrylat-Pharmakophors relativ zur (hetero-)aromatischen Seitenkette, die durch eine (Z)-Konfiguration der C5,C6-Doppelbindung (in Strobilurinen) oder C4/C5 Methyl- bzw. Methoxysubstituenten (in Myxothiazolen und Oudemansinen) induziert wird.^[12]

1978 wurde an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung der erste Vertreter des β -verknüpften β -Methoxyacrylats Myxothiazol A (**3**) (s. Abb. 1) aus dem Myxobakterium *Myxococcus fulvus* isoliert und die Stereochemie im Molekül durch Untersuchung der Ozonolyse-Abbauprodukte bestimmt.^[9] Insgesamt wurden 25 Strukturvarianten des Myxothiazols beschrieben und auf ihre biologische Aktivität getestet.^[16]

Erst etwa 20 Jahre später^[17,18] wurde eine neue Gruppe von β -Methoxyacrylaten in Fermentern anderer Myxobakterien entdeckt. Diese Gruppe von 13 Vertretern wird als Familie der Melithiazole bezeichnet (s. Abb. 3).



Melithiazole A-B, D-I, K-N



R = O Melithiazol C (**4**)

R = NOME Melithiazol C-Methoxim (**5**)

Abb. 3 Natürliche Melithiazole und der synthetische "Goldstandard" Melithiazol C-Methoxim

Die Melithiazole leiten sich strukturell von den Myxothiazolen ab, besitzen jedoch ausnahmslos eine Acrylester-Struktureinheit, während bei den Myxothiazolen, mit Ausnahme von Myxothiazol Z, eine Acrylamid-Einheit auftritt. Alle Melithiazole (mit Ausnahme von Melithiazol C) besitzen ein Bisthiazol- oder Thiazolin-Thiazol-System, dem aber die für Myxothiazol A (**3**) typische Nonadienylseitenkette fehlt. Im allgemeinen ist der terminale Thiazolring weniger lipophil substituiert. Beim Vergleich wurde festgestellt, daß Melithiazol A, B und C zwar ein dem Myxothiazol A vergleichbar antifungisches Potenzial aufweisen, jedoch eine um den Faktor 50 - 100 geringere Toxizität besitzen.^[19] Die Annahme, daß die hohe Toxizität von Myxothiazol A (**3**) auf den "Typ 2"-Methoxyacrylat-Pharmakophor zurückzuführen sei, war damit widerlegt, und Naturstoffe mit "Typ 2"-Pharmakophor wurden wieder zu interessanten Leitstrukturen für die Fungizid-Entwicklung.

Melithiazol C (**4**) (s. Abb. 3) besitzt kein Bisthiazolsystem, sondern nur einen acyl-substituierten Thiazolring und unterscheidet sich damit von den anderen Melithiazolen. Bei der breiten Derivatisierung der Melithiazole^[19] stellte U. SÖKER das Methoxim-Derivat **5** des Melithiazol C her, das sich als der bisher antifungisch aktivste Vertreter der β -Methoxyacrylate herausstellte.^[20] Zum Teil liegen die Werte signifikant höher als bei Verwendung von Kresoxim Methyl. Gleichzeitig besitzt das Melithiazol C-Methoxim (**5**) eine niedrige Toxizität. Diese Eigenschaften machen das Melithiazol C-Methoxim zum äußerst attraktiven Zielmolekül für Totalsynthesen und Leitstruktur für die Entwicklung neuer Fungizide.

1997^[21] veröffentlichten M. OJIKI ET AL. zunächst zwei, 1998^[22] die Strukturen weiterer vier Antibiotika aus *Cystobacter fuscus* und gaben ihnen den Trivialnamen Cystothiazole. Die Cystothiazole sind den Melithiazolen strukturell eng verwandt, Melithiazol E ist sogar identisch mit Cystothiazol A.

Das jüngst veröffentlichte Haliangicin (s. Abb. 4) aus einem marinen Myxobakterium ist ebenfalls ein β -verknüpftes β -Methoxyacrylat; dort endet aber schon fast die Gemeinsamkeit mit den Melithiazolen.^[23] Die C4-Position ist OMe-substituiert, es gibt eine C4,C5-Doppelbindung, die C6,C7-Doppelbindung hat Z-Symmetrie, die Seitenkette ist aliphatisch und mit einem Epoxid substituiert, beinhaltet also keinen Thiazolring. Die *cis*-C4,C5-Doppelbindung ist mit der von Strobilurin A identisch, die 4-Methoxysubstitution sorgt für die Verdrillung der zentralen Einfachbindung, aus der die antifungische Wirksamkeit des Haliangicin resultiert.

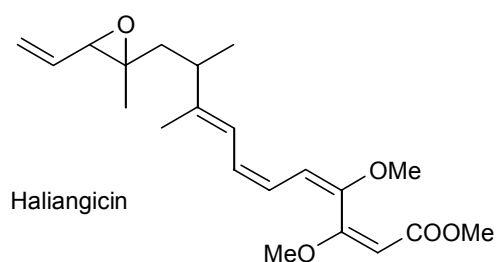


Abb. 4 Haliangicin aus einem marinen Myxobakterium

1.3 Die Chemie der β -Methoxyacrylate

1.3.1 Myxothiazole

1993 veröffentlichten MARTIN ET AL. die bisher einzig bekannte Totalsynthese eines Myxothiazols: Die Synthese von Myxothiazol A (**3**).^[24] Der elementarste retrosynthetische Schnitt wurde durch die C5,C6-Bindung gelegt (s. Abb. 5), die Knüpfung dieser Bindung wurde durch eine WITTIG-Reaktion realisiert.

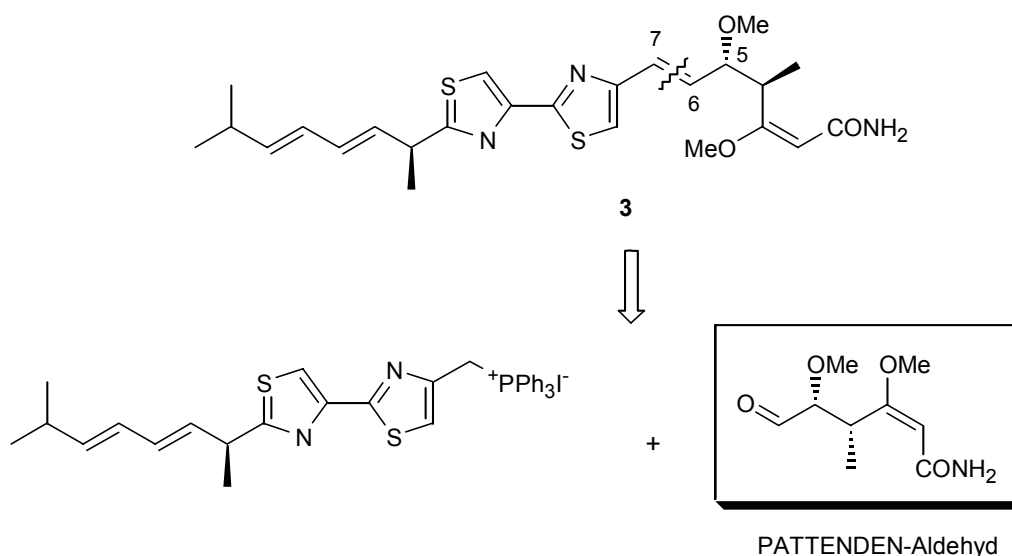


Abb. 5 Grundlegender Retrosyntheseschritt in der Myxothiazol A-Synthese von MARTIN^[24]

Die Schlüsselzwischenstufe wird inzwischen als PATTENDEN-Aldehyd bezeichnet. Diese Carbonylverbindung ist auch Ziel- und Schlüsselmolekül von Melithiazol-Partialsynthesen (s. dort) und formalen Totalsynthesen von Myxothiazolen (s.a. D. BACKHAUS^[25]). MARTIN ET AL. synthetisierten diesen Aldehyd beginnend mit der Reaktion von Zimtaldehyd mit dem Dianion von Methyl-3-oxopentanoat (**6**) und anschließender Methylierung zum Pyranon-Methylether **7** (s. Abb. 6). Durch baseninduzierte Öffnung des Rings und Veresterung der entstehenden Säure gelangte man zum Produkt **8**, dessen Diastereomeren chromatographisch getrennt werden konnten. Durch Methylierung der OH-Funktion konnte zunächst der Dimethylether **9** erhalten werden, dessen Esterfunktion in das Amid **10** umgewandelt wurde. Anschließende oxidative Abspaltung des Phenylrests führte zum diastereomerenreinen Racemat des PATTENDEN-Aldehyds **11**. Die Gesamtausbeute betrug hier über sieben Stufen nur 1.9%. Über die Ausbeute der abschließenden WITTIG-Reaktion zu Myxothiazol A (**3**) (s. Abb. 5) gibt es keine Angaben.

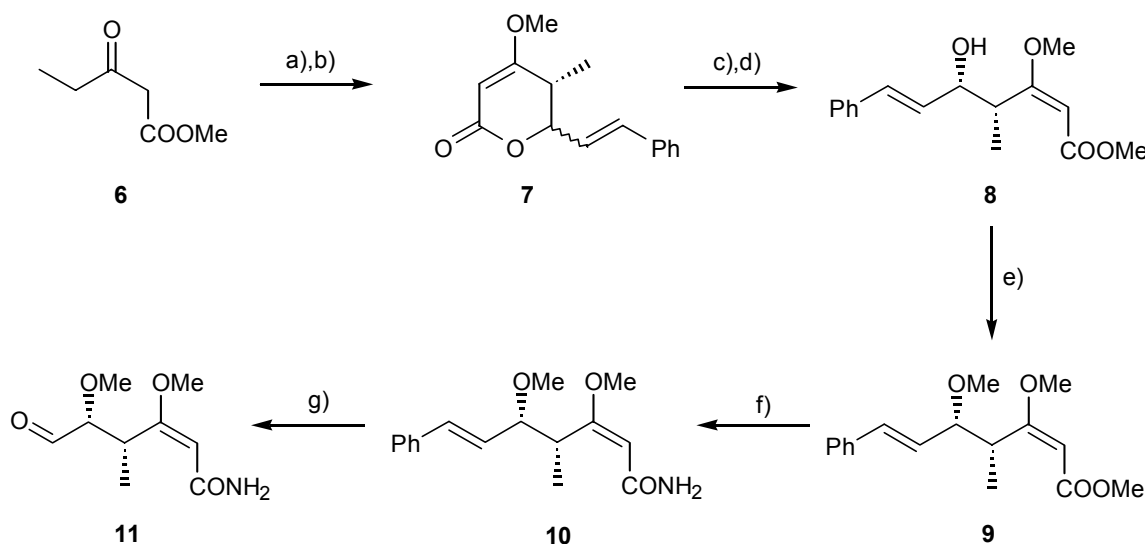


Abb. 6 Darstellung des PATTENDEN-Aldehyds nach MARTIN ET AL.^[24] (Die Wiedergabe der Stereochemie ist relativ)

(a) NaH, ⁿBuLi, THF, 0°C, dann Zimtaldehyd, H⁺. (b) Me₂SO₄, K₂CO₃, Aceton. (c) KOH, H₂O, dann H⁺. (d) CH₂N₂, chromatographische Diastereomerentrennung. (e) MeI, Ag₂O, Ether. (f) Me₂AlNH₂, CH₂Cl₂. (g) OsO₄, NMMO, Aceton, dann NaIO₄, THF/H₂O.

D. BACKHAUS^[25] stellte im Jahr 2000 drei verschiedene Ansätze zur stereounselektiven Synthese des sogenannten PATTENDEN-Aldehyds vor. Nach Evaluation der verschiedenen Synthesemethoden bewertete BACKHAUS den Aufbau des PATTENDEN-Aldehyds über eine BARBIER-ähnliche Reaktion als beste Variante (s. Abb. 7). Ausgehend von Benzyloxyacetaldehyd konnte die Ester-Variante des PATTENDEN-Aldehyds **13** über sieben Stufen in 15% Gesamtausbeute dargestellt werden. Bei der Darstellung in Abb. 7 muß beachtet werden, daß es sich hinsichtlich des Aufbaus der C4- und C5-Stereozentren um eine vollständig unselektive Reaktion handelt. Die Enolether-Zwischenstufe **12** konnte zwar einer Diastereomerentrennung unterworfen werden (daher auch die hier gewählte Darstellung der relativen Stereochemie), es handelt sich beim Produkt aber nicht um eine enantiomerenreine Verbindung.

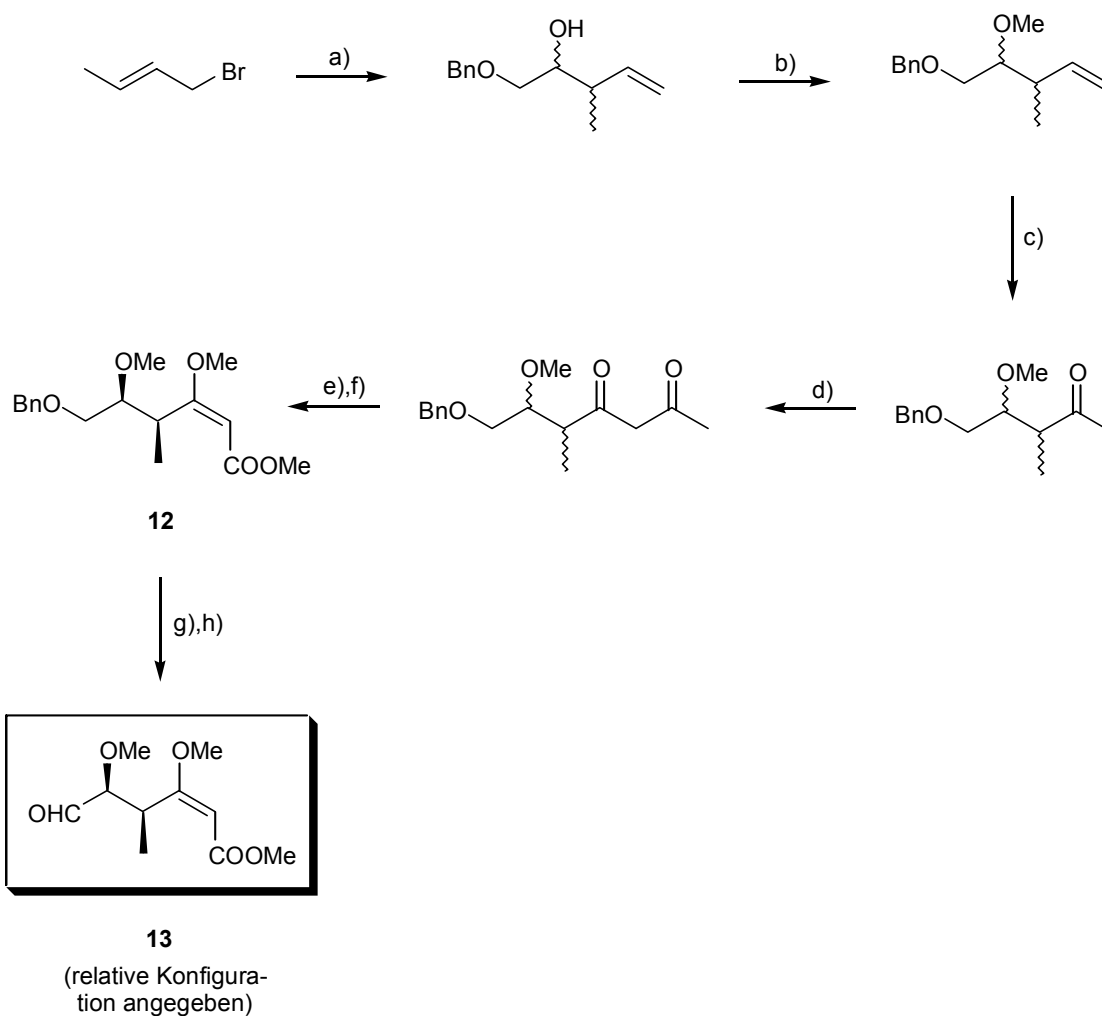


Abb. 7 Aufbau des PATTENDEN-Aldehyds **13** nach D. BACKHAUS^[25] über eine BABIER-ähnliche Reaktion

a) Zn, Benzyloxyacetaldehyd. b) NaH, MeI. c) PdCl₂ (cat.), CuCl₂ (cat.), O₂. d) LiN(SiMe₃)₂, CNCOOMe. e) KH, Me₂SO₄. f) chromatographische Diastereomerentrennung. g) H₂, Pd-C. h) DESS-MARTIN-Periodinan.

1.3.2 Melithiazole

SÖKER ET AL. fanden, daß durch oxidativen Abbau von Myxothiazol A oder Z die 13-Nonadienyl-Seitenkette abgespalten werden konnte (s. Abb. 8).^[26] Dies führte zu Bisthiazol-Derivaten und letztendlich zu Melithiazol B. In einer anderen Reaktion konnte durch eine nachbargruppenassistierte DIBAL-Reduktion der zweite Thiazolring selektiv gespalten werden (s. Abb. 8).^[20] Das Ergebnis dieser Reaktion war das Melithiazol C (**4**). Die Stereochemie der Naturstoffderivate blieb an den C4,C5-Stereozentren erhalten.

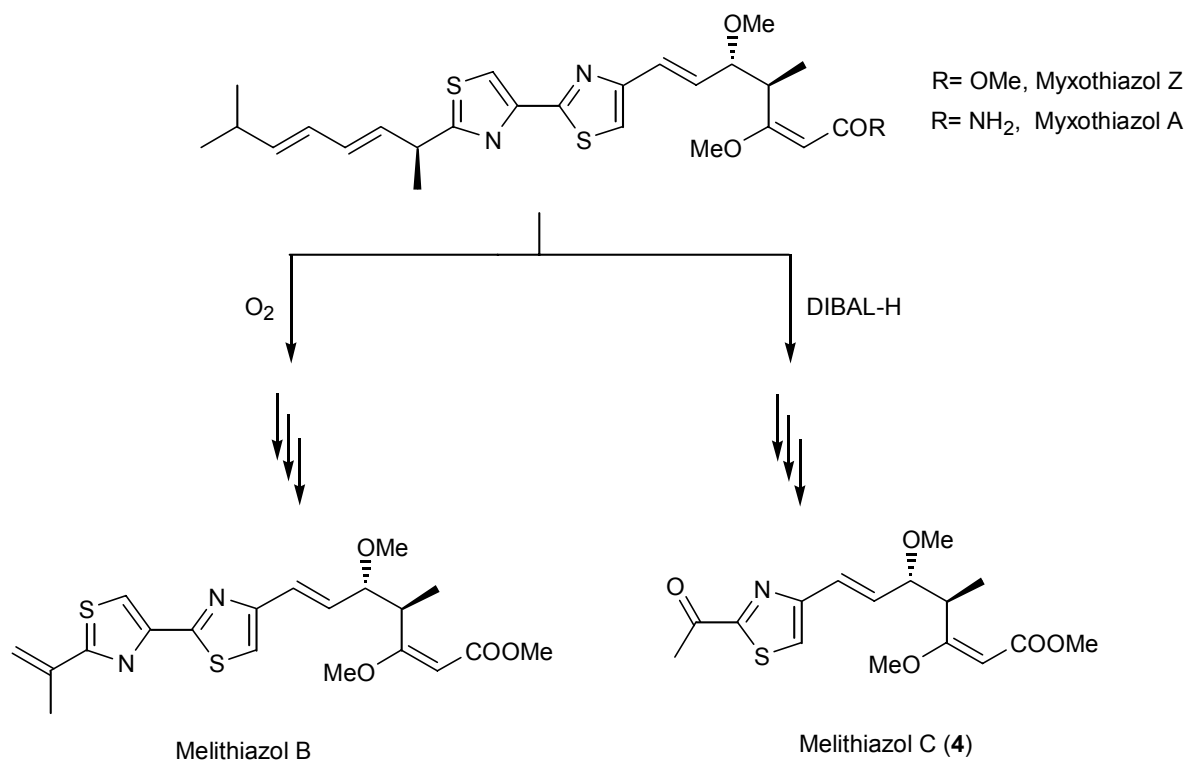


Abb. 8 Oxidativer bzw. reduktiver Abbau von Myxothiazol A und Z zu Melithiazolen

In einer weiteren Veröffentlichung stellten SÖKER ET AL. eine Partialsynthese verschiedener Heteroaryl-variierten Melithiazole vor (s. Abb. 9).^[27] Durch Umsetzung von Myxothiazol A (**3**) mit Osmiumtetroxid und NaIO_4 wurde zunächst der PATTENDEN-Aldehyd **13** mit der natürlichen Stereochemie an den Kohlenstoffatomen C4 und C5 erhalten. Nach einer Bor-analogen WITTIG-Reaktion mit Lithium Bis(ethy-lendioxyboryl)methid^[28] und anschließender Hydrolyse des Borsäureesters wurde das Borsäurederivat **14** erhalten, das unter SUZUKI-Bedingungen zu aryl- und heteroarylanalogen Melithiazolen umgesetzt werden konnte.

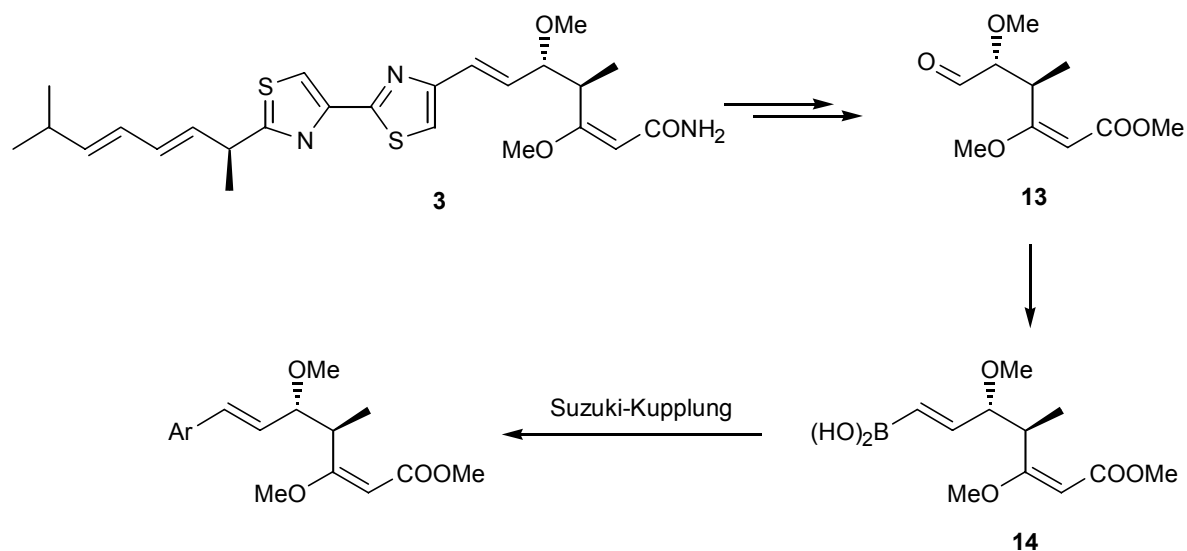


Abb. 9 Partialsynthese von Heteroaryl-Melithiazolen nach SÖKER ET. AL.^[27]

U. MÜLLER ET AL. veröffentlichten 1998 neue β -Methoxyacrylate, die auf eine C6,C7-Doppelbindung verzichten und statt dessen eine Oxim- bzw. Ether-Verknüpfung von Pharmakophor und Arylsubstituent besitzen.^[29] Es ist umstritten, ob diese Derivate als Melithiazol-Varianten zu bezeichnen sind, da dem Molekül das C5-Kohlenstoffatom samt Methoxy-Funktionalität fehlt. Einige dieser neuen β -Methoxyacrylate weisen jedoch zum Teil erhebliche fungizide Wirkungen auf. Abb. 10 zeigt das Syntheseprinzip: (*E*)-4-Brom-3-methoxypentenoat (**15**) wurde unter Baseneinfluß mit Oximen und Phenolen umgesetzt. Besonders interessant war das Ergebnis der Untersuchungen zur biologischen Aktivität des Racemats im Vergleich zur Wirkung der reinen Enantiomeren eines der Oximether-verknüpften Derivate. Das reine (4*S*)-Enantiomer war deutlich aktiver als das Racemat, während das (4*R*)-Enantiomer beinahe inaktiv war. Dies ist der erste Hinweis darauf, daß diese absolute Konfiguration am C4-Stereozentrum in Melithiazolen und entsprechenden Analoga essentiell für die biologische Aktivität sein könnte.

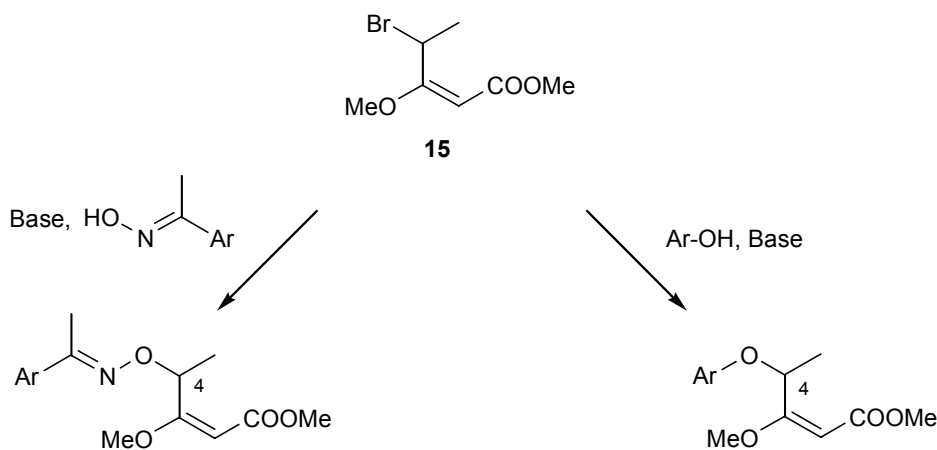


Abb. 10 Synthese neuer β -Methoxyacrylate nach U. MÜLLER ET AL.^[29]

1.3.3 Cystothiazole

Bislang wurden in diesem Kapitel einige (Partial-) Synthesen von β -Methoxyacrylaten vorgestellt, die der (formalen) Synthese von Myxothiazolen und Melithiazolen dienen. In den meisten Fällen war der PATTENDEN-Aldehyd ein Schlüsselbaustein in der Synthesesequenz. K. KATO ET AL. veröffentlichten im Jahr 2001 eine weitere, diastereoselektive Darstellung der Vorstufe **18** des PATTENDEN-Aldehyds.^[30] Als Zielverbindungen dieser Synthese wurden die Cystothiazole angegeben. Die Synthese der PATTENDEN-Aldehyd-Vorstufe ist in Abb. 11 gezeigt: Die oxidative Cyclisierung-Methoxycarbonylierung des 2-Hydroxy-3-methyl-pent-4-in-1-ol (**16**)^[31] ergab die diastereomerenreine Tetrahydro-2-furyliden-essigsäure **17**. Nach Methylierung der Hydroxylgruppe wurde der Ring durch saure Methanolyse geöffnet, die Hydroxylfunktion des β -Ketoesters als TBDMS-Ether geschützt und anschließend durch Behandlung mit K_2CO_3 /Mel in das racemische Diastereomer **18** umgewandelt. Dieses könnte durch Abspalten der Schutzgruppe und Oxidation in den PATTENDEN-Aldehyd **13** überführt werden.

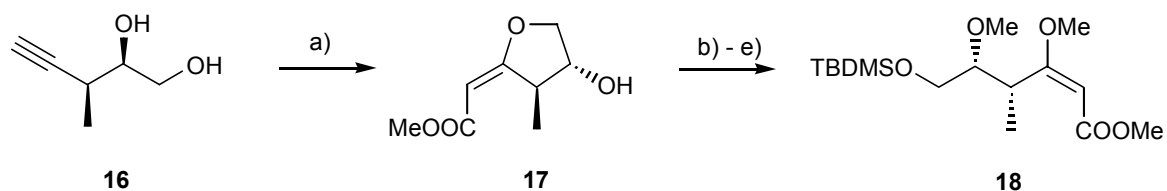


Abb. 11 Darstellung einer PATTENDEN-Aldehyd-Vorstufe nach KATO ET AL.^[30]
 a) Pd (cat.), CO, MeOH. b) Ag₂O, MeI. c) H₃O⁺, MeOH. d) TBDMSCl. e) K₂CO₃, MeI.

In der enantio- und diastereoselektiven Synthese von Cystothiazol A verwendeten SUI ET AL. eine interessante asymmetrische Crotylierung, die eine kontrollierte Einführung der C4 und C5-Stereozentren in einer Vorstufe von Cystothiazol A ermöglicht (s. Abb. 12).^[32]

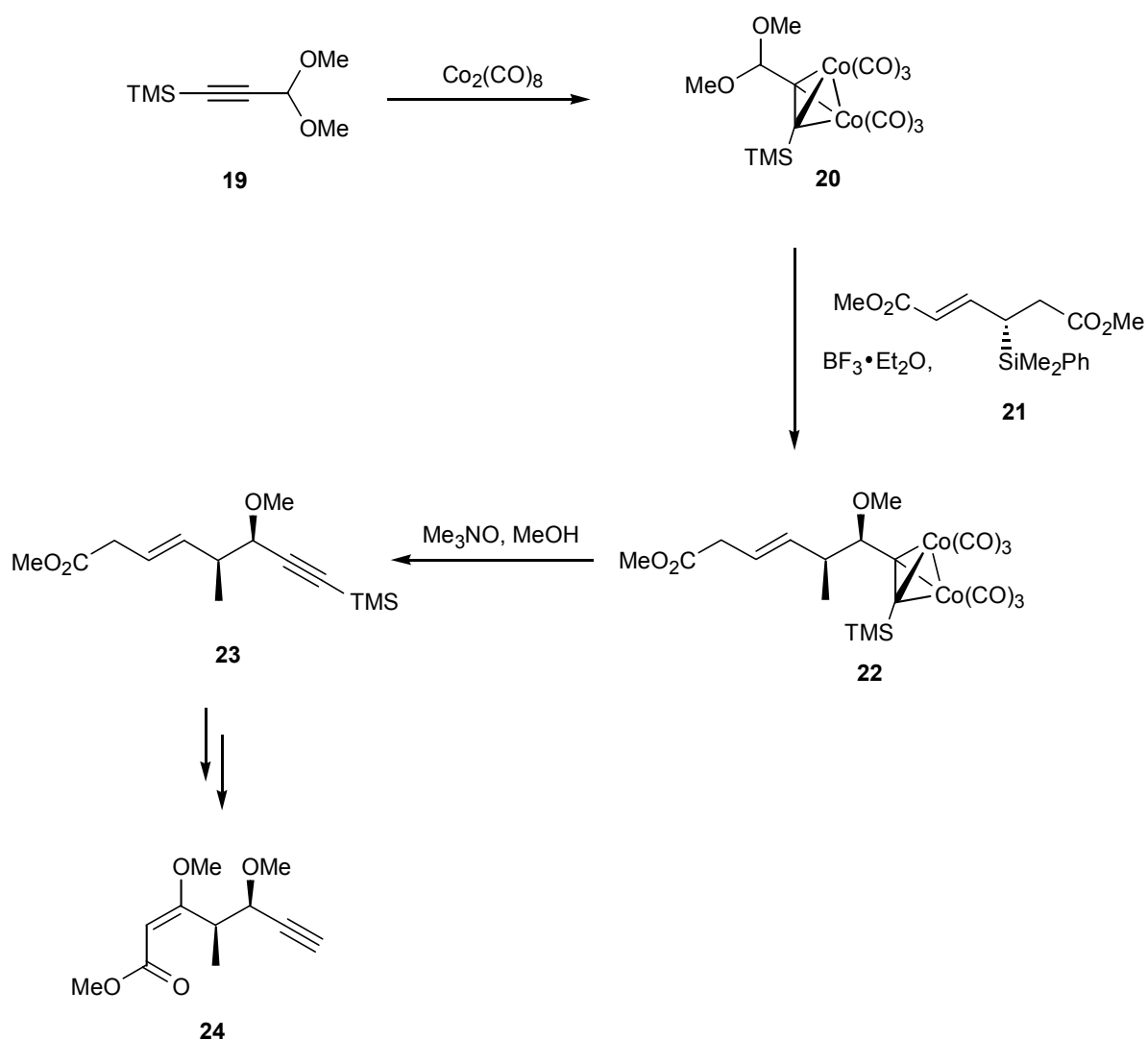


Abb. 12 Stereoisomerenreine Darstellung einer Cystothiazol-Vorstufe nach SUI ET AL.^[32]

Das Propinalacetal **19** komplexierte mit der Dreifachbindung einen zweikernigen Cobaltkomplex zur Komplexverbindung **20** und wurde dann Lewisäure-katalysiert mit dem chiralen Silan **21** umgesetzt. Durch den hohen sterischen Anspruch des Kobaltkomplexes **20** wird in diesem Schritt die Bildung des

syn-Homoallylethers **22** bevorzugt. Das *syn/anti*-Verhältnis von **22** betrug hierbei >20:1. Nach Spaltung des Cobaltkomplexes durch Oxidation von **22** mit Trimethylamin-*N*-Oxid Me₃NO in MeOH wurde der *syn*-Homoallylether **23** im nächsten Schritt an der Doppelbindung oxidativ gespalten und der resultierende Aldehyd in einer Aldolreaktion in das Fragment **24** umgesetzt. Die genaue Vorgehensweise im weiteren Verlauf bis zur Synthese von Cystothiazol A wird nicht näher dargestellt; die Umsetzung des Alkins **24** in ein Vinylborsäurederivat durch Reaktion mit Catecholboran für eine spätere SUZUKI-Kupplung ist wahrscheinlich.

D.R. WILLIAMS veröffentlichte in einem Übersichtsartikel eine stereoselektive Synthese von Cystothiazol C, in dem der Schlüsselschritt zur Einführung der C4,C5-Stereozentren eine diastereoselektive EVANS-Aldoladdition ist.^[33] Diese Synthese ähnelt der zeitgleich in dieser Arbeit unabhängig entwickelten Totalsynthese von Melithiazol C-Methoxim (**5**), die später im Kapitel 7 vorgestellt wird.

Die von BACH ET AL. im Jahr 2001 vorgestellte stereoselektive Totalsynthese von Cystothiazol E stützt sich ebenfalls auf die Einführung der beiden Stereozentren über eine EVANS-Aldoladdition.^[34] Allerdings handelt es sich bei Cystothiazol E um ein im Vergleich zu Cystothiazol A antifungisch weniger aktives Bisthiazol, das aufgrund des fehlenden Methoxyacrylat-Pharmakophors nicht zu den β -Methoxyacrylaten gezählt werden kann. Cystothiazol E wurde zwar wie die anderen Cystothiazole aus *Cystobacter fuscus* isoliert, eine Einordnung als Cystothiazol scheint aber aufgrund des fehlenden Methoxyacrylat-Pharmakophors nicht gerechtfertigt. Durch die Synthese von BACH ET AL. konnte die absolute und relative Konfiguration des natürlichen Cystothiazol E bestätigt werden, die zuvor nur in Analogie zu anderen Cystothiazolen angenommen wurde.

1.3.4 Strobilurine und Oudemansine

Für die Synthese von α -verknüpften β -Methoxyacrylaten, den Strobilurinen und Oudemansinen und ihrer 2-Aza-Analoga steht eine große Vielfalt von Totalsynthesen zur Verfügung.^[12,14,35,36,37] Obwohl nur drei natürliche Oudemansine bekannt sind (es wurden elf natürliche Strobilurine isoliert) ist die Vielfalt der Synthesen hier viel größer, unter anderem wegen des Bestrebens, möglichst elegant die C4,C5-Stereozentren einzuführen. Unter diesen Methoden der stereoselektiven Synthese finden sich unter anderem enzymatisch asymmetrische Reduktionen von Carbonylgruppen, die Verwendung von Edukten aus dem *chiral pool*, sigmatrope Umlagerungen, stereoselektive WITTIG-Umlagerungen und enzymatische Racematspaltungen.

Hier jedoch soll im einzelnen nur auf die Synthese von 9-Methoxystrobilurin A^[38], 9-Methoxystrobilurin L^[39] und 9-Methoxystrobilurin K^[40] eingegangen werden, da sie sich einer HECK-Reaktion zur C7,C8-Verknüpfung bedient (s. Abb. 13). Dieses Syntheseprinzip ähnelt dem der in Kapitel 3 dieser Arbeit vorgestellten Totalsynthese von Melithiazol C (**4**) und Melithiazol C-Methoxim (**5**) der Arbeiten an den Melithiazol-Totalsynthesen dieser Dissertation (s. Kapitel 3) und wurde nach Beendigung der Arbeiten an Kapitel 3 im Jahr 2000 und 2001 von H. UCHIRO ET AL. veröffentlicht. Die Enon-Zwischenstufe **25** wurde bei diesen Strobilurin-Totalsynthesen aus Monomethylitaconsäureester über Hydrierung der

Doppelbindung, Aktivierung der Säure als Säurechlorid und anschließender STILLE-Kupplung mit Vinyltributylstannan dargestellt. Das Enon **25** konnte dann in einer HECK-Kupplung mit unterschiedlich substituierten Arylbromiden gekuppelt werden. Nach weiteren Reaktionsschritten konnten die drei 9-Methoxystrobilurine A, L und K isoliert werden.

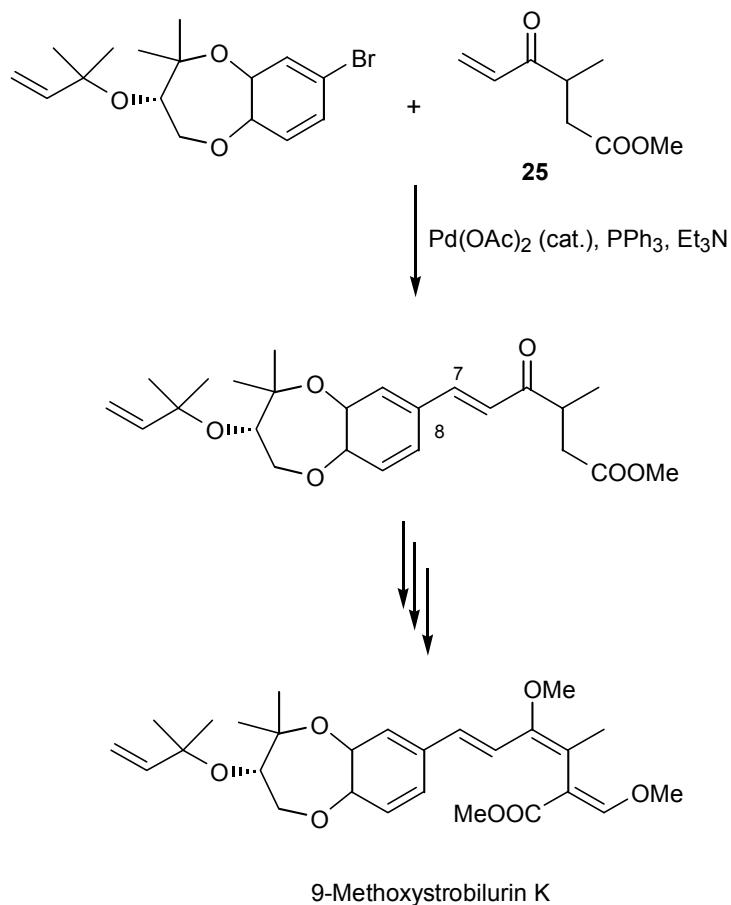


Abb. 13 Knüpfung der C7,C8-Bindung bei der Strobilurin-Synthese von H. UCHIRO ET AL. über eine HECK-Kupplung am Beispiel von 9-Methoxystrobilurin K

2 Aufgabenstellung und Vorüberlegungen

2.1 Totalsynthese von Melithiazol C und Melithiazol C-Methoxim

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Totalsynthese von Melithiazol C (**4**) und Melithiazol C-Methoxim (**5**) (s. Abb. 14).

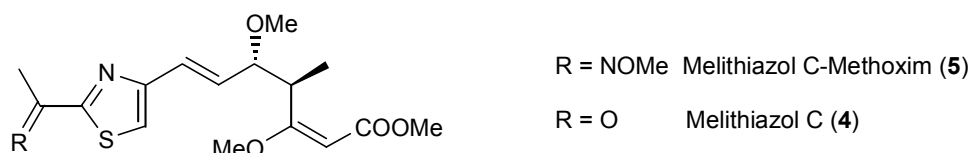


Abb. 14 Zielverbindungen der Totalsynthese: Melithiazol C (**4**) und Melithiazol C-Methoxim (**5**)

Besondere Berücksichtigung sollte hierbei die Synthese aller vier möglichen C4,C5-Stereoisomere finden. Ziel war die Untersuchung der Auswirkungen von Stereochemie auf die biologische Aktivität. In der Literatur (für eine detaillierte Übersicht s. Kapitel 1) findet die Einführung der natürlichen absoluten Konfiguration der C4,C5-Zentren bei Synthesen β -verknüpfter β -Methoxyacrylaten bisher keine Beachtung. Bei der Totalsynthese von Myxothiazol A von B. MARTIN ET AL.^[24] wurde das Myxothiazol A diastereomerenrein, jedoch nicht enantiomerenrein dargestellt. U. SÖKER epimerisierte den Myxothiazol-A-methylester am C5-Zentrum, machte jedoch keine Angaben zur Auswirkung der veränderten Stereochemie auf die biologische Aktivität.^[19] In der Veröffentlichung von D. BACKHAUS wurden drei formale Synthesen von Myxothiazolen vorgestellt, die explizit nicht auf die stereoselektive Synthese eingehen, jedoch teilweise mit einem Diastereomer angereicherte Zwischenprodukte ergeben.^[25] Da es sich nur um eine Formalsynthese von Myxothiazolen handelt, fehlen biologische Daten. Die Veröffentlichung von U. MÜLLER ET AL. weist auf die Bedeutung der natürlichen Stereochemie in Methoxyacrylat-Fungiziden für die biologische Aktivität hin. Sein den Melithiazolen entfernt verwandtes Fungizid besitzt nur das C4-Stereozentrum.^[29] Der Vergleich der reinen Enantiomeren zeigt, daß nur das (4S)-Enantiomer aktiv, das (4R)-Enantiomer ist dagegen praktisch inaktiv ist.

Die Untersuchung der Stereochemie auf die biologische Aktivität ist nicht nur von theoretischem Interesse. Käme ein racemisches Diastereomergemisch als Fungizid zum Einsatz, in dem nur eines von vier Stereoisomeren aktiv ist, wären 75% der Formulierung "stereochemischer Ballast". Zusätzlich könnten die unnatürlichen Stereoisomere statt der antifungischen Aktivität negative Nebeneffekte (z.B. erhöhte Toxizität) besitzen, die die Anwendung im Pflanzenschutz beeinträchtigen.

Ein weiterer Aspekt bei der Synthesepanung war die Entwicklung eines Schlüsselbausteins, von dem aus mit geringem Aufwand viele neue Derivate mit Heteroarylvariation synthetisiert werden können. Ein Beispiel hierfür ist der PATTENDEN-Aldehyd (s. Abb. 5), der als Abbauprodukt aus Myxothiazol A gewonnen werden kann und in einer homologisierten Version bei U. SÖKER ET AL. über eine SUZUKI-Kupplung zu einer Reihe von Melithiazol-Varianten umgesetzt wurde.^[27]

2.2 Synthese eines 2-Aza-Analogons des Melithiazol C-Methoxims

Eines der meistverwendeten Fungizide, Kresoxim Methyl, kann auf den Pharmakophor bezogen als 2-Aza-Analogon der Strobilurine (α -verknüpfte β -Methoxyacrylate) verstanden werden (s. Abb. 15).

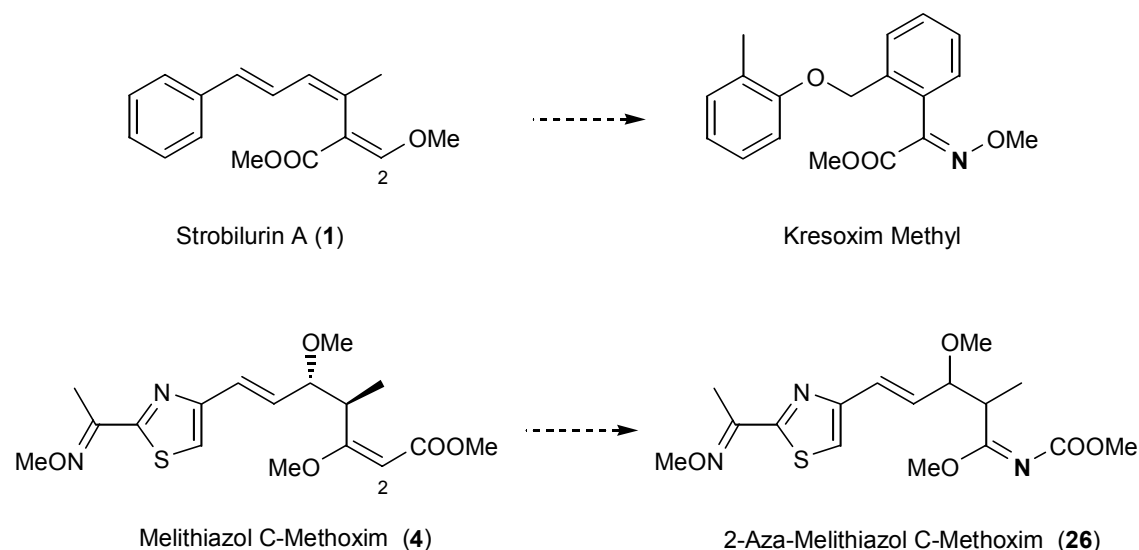


Abb. 15 β -Methoxyacrylate und 2-Aza-Analoga

Bisher ist für die Melithiazole und ihren β -verknüpften β -Methoxyacrylat-Pharmakophor kein entsprechendes 2-Aza-Analogon bekannt. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war daher die Synthese des 2-Aza-Analogons **26** des bisher aktivsten Derivats Melithiazol C-Methoxim (**5**) (s. Kapitel 8).

2.3 Synthese des C6,C7-Bisdehydroanalogons von Melithiazol C-Methoxim

Veränderungen der C6,C7-Linkerregion in der Oudemansin- oder Melithiazol-Klasse haben sich bisher im wesentlichen auf den Austausch eines oder beider Atome durch Heteroatome (siehe Kresoxim Methyl) beschränkt. Ein Vertreter mit C6,C7-Dreifachbindung wurde bisher nicht untersucht. Bisher wurde nur von zwei C6,C7-Bisdehydro-Analoga von Strobilurinen berichtet, jedoch ohne Angabe von Untersuchungen zur biologischen Aktivität.^[35] Daher war eine weitere Aufgabe dieser Arbeit die Darstellung eines C6,C7-Bisdehydro-Analogons des Melithiazol C-Methoxims (s. Kapitel 10).

2.4 Synthese cyclischer Oxim-Analoga des Melithiazol C-Methoxims

Das antifungisch äußerst potente Melithiazol C-Methoxim wies bei Freilandtests auf verschiedenen Pflanzen einen Nachteil auf: Auf der Pflanze ausgebracht lässt die Wirkung deutlich rascher nach als bei der Vergleichssubstanz Kresoxim Methyl. Der Aktivitätsverlust wurde auf eine vermutete Instabilität der Oxim-Gruppe gegen Photolyse und Hydrolyse zurückgeführt. Aus diesem Grund sollten im Rahmen dieser Arbeit cyclische Methoxim-Analoga synthetisiert werden, in denen der Methoximrest durch eine weitere Bindung fixiert ist (s. Kapitel 9).

2.5 Nomenklatur und Abbildungen der Stereochemie

In einigen Veröffentlichungen^[33,22,24] wird das Kohlenstoffkette der Myxothiazole, Melithiazole und Cystothiazole gestreckt abgebildet, so daß eine folgende Schreibweise - in Modell A dargestellt Darstellungsweise (s. Abb. 10) - ergibt:

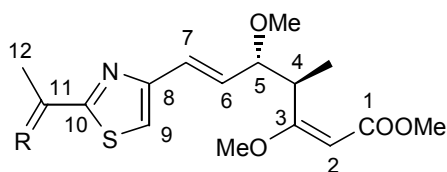


Abb. 16 Zwei Schreibweisen für Melithiazole, Myxothiazole und Cystothiazole

Bei einer gestreckten Darstellung des Kohlenstoffkette wie in Modell A nehmen die 4-Methyl- und 5-Methoxy-Gruppe eine *syn*-Konfiguration ein.

Es ist jedoch schon seit langem bekannt, daß β -Methoxyacrylate, unabhängig davon, ob sie α - oder β -verknüpft sind, eine "geknickte" Konformation um die Region der C4/C5-Kohlenstoffatome einnehmen.^[17] Der Pharmakophor ordnet sich aufgrund der cisoiden C4,C5-Bindung nahezu rechtwinklig zum übrigen Molekülteil an. Diese Anordnung und die *E*-konfigurierte C2,C3-Doppelbindung im Pharmakophor sind essentiell für die biologische Aktivität durch Bindung an den Cytochrom *bc*₁-Komplex. Daher favorisieren wir und andere^[25] die Darstellungsweise des Modells B (s. Abb. 16), mit cisoider C4,C5-Bindung ("C4,C5-Knick") in der die C4-Methyl- und C5-Methoxygruppe eine *anti*-Konfiguration einnehmen. Daher wird die natürliche relative Stereochemie in dieser Arbeit als *anti* bezeichnet.

Für die Melithiazole wurde in dieser Arbeit die Atombezeichnung von U. Söker übernommen, bei der die Heteroatome nicht einbezogen sind (s. Abb. 17).^[19]



Melithiazol C-Methoxim (**5**) R=NOMe
Melithiazol C (**4**) R=O

Abb. 17 Atombezeichnung bei Melithiazol C und Melithiazol C-Methoxim

Die Atombezeichnung der Zwischenprodukte, die bei der Totalsynthese der Zielverbindungen auftreten, richtet sich ebenfalls nach diesem Prinzip. Dies soll die Orientierung beim Aufbau des Kohlenstoffgerüsts erleichtern.

3 Totalsynthese von Melithiazolen *via* HECK-Kupplung

3.1 Übersicht

Palladiumkatalysierte Reaktionen zur C,C-Verknüpfung wie HECK-, SUZUKI-, STILLE- und SONOGASHI-RA-Kupplung erfreuen sich wachsender Beliebtheit und finden besonders in Naturstoffsynthesen breite Anwendung. Für die Synthese antifungischer β -Methoxyacrylate sind allerdings nur wenige derartige Beispiele literaturbekannt.

U. SÖKER ET AL. stellten im Rahmen der Partialsynthese verschiedener Heteroarylderivate der Melithiazol-Klasse den sogenannten PATTENDEN-Aldehyd **13** durch Abbau von Myxothiazol A her.^[27] Nach WITTIG-analoger Umsetzung des Aldehyds mit einem Borreagenz lag ein borsäuresubstituiertes Olefin vor, das im folgenden mit verschiedenen Heteroarylhalogeniden zu Melithiazol-Varianten in einer SUZUKI-Kupplung umgesetzt werden konnte (s. Kapitel 1).

H. UCHIRO ET AL. synthetisierten ausgehend von Itaconsäure einen Enon-Baustein, der in einer HECK-Reaktion für die Synthese von drei 9-Methoxystrobilurinen^[38,39,40] eingesetzt wurde (s. Kapitel 1).

R. ROSSI ET AL. veröffentlichten diverse palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen zur Darstellung von Fungiziden mit α -verknüpftem β -Methoxyacrylat-Pharmakophor.^[35] Es handelt sich dabei um strukturell stark vereinfachte Strobilurinanaloga, die sich aus dem Pharmakophor und Arylen, Alkenylen oder Cycloalkenylen zusammensetzen. Die C3,C4-Bindung zwischen Pharmakophor und Aryl- bzw. (Cyclo-)Alkenylrest wird durch verschiedene palladiumkatalysierte Reaktionen geknüpft (s. Abb. 18). In diesem Punkt unterscheiden sich die Reaktionen grundsätzlich von den Synthesen von U. SÖKER ET AL. und H. UCHIRO ET AL., die die palladiumkatalysierte Reaktion zur C7,C8-Bindungsknüpfung verwenden.



R = Aryl, Alkenyl, Cycloalkenyl

A : Negishi-Kupplung	X = ZnI, ZnBr	Y = Br, I, OTf,
B : Stille-analoge Kupplung	X = SnBu ₃	Y = I, OTf
C : Negishi-Kupplung	X = I	Y = ZnCl
D : Suzuki-Kupplung	X = Br	Y = B(OH) ₂

Abb. 18 Palladiumkatalysierte Synthesen von Strobilurinanaloga nach R. ROSSI ET AL.^[35]

3.2 Vorüberlegungen und Syntheseplanung

Der wichtigste retrosynthetische Schnitt, der zur Synthese von Melithiazolen in diesem Kapitel gelegt wird, betrifft die C7,C8-Bindung der Melithiazol-Zielmoleküle (s. Abb. 19). Für die Synthese dieser Bindung wurde die HECK-Synthese ausgewählt. Die HECK-Kupplung verknüpft halogen- oder triflatsubstituierte (Hetero)Aryle mit vorwiegend endständigen Alkenen. Die großen Vorteile sind hierbei die *trans*-

selektive Ausbildung der neuen Bindung und die relativ leicht zugänglichen Edukte. Nachteilig sind besonders die häufig langen Reaktionszeiten und die benötigten Temperaturen zwischen 80°C und 140°C.

Bei Untersuchungen bezüglich der Bedeutung des Alken-Substitutionsmusters für die Reaktion zeigte sich, daß besonders Donor-substituierte Alkene eine recht schlechte Regioselektivität in der Addition ergeben.^[41,42] Elektronenziehende Substituenten hingegen führen hochregioselektiv zu endständigen Substitutionsprodukten. Aus diesen Gründen wurde beschlossen, das Enon **27** (s. Abb. 19) und nicht einen analogen Allylether als Additionspartner einzusetzen. Ein entsprechender C5-Allylalkohol kam ebenfalls nicht in Frage; abgesehen von der unter den Reaktionsbedingungen vorprogrammierten Lacton-Bildung (siehe Methylierung von **39** und **38**, Kapitel 3.5) findet bei sekundären und primären Allylalkoholen unter HECK-Bedingungen eine Isomerisierung zum Aldehyd bzw. Keton statt.

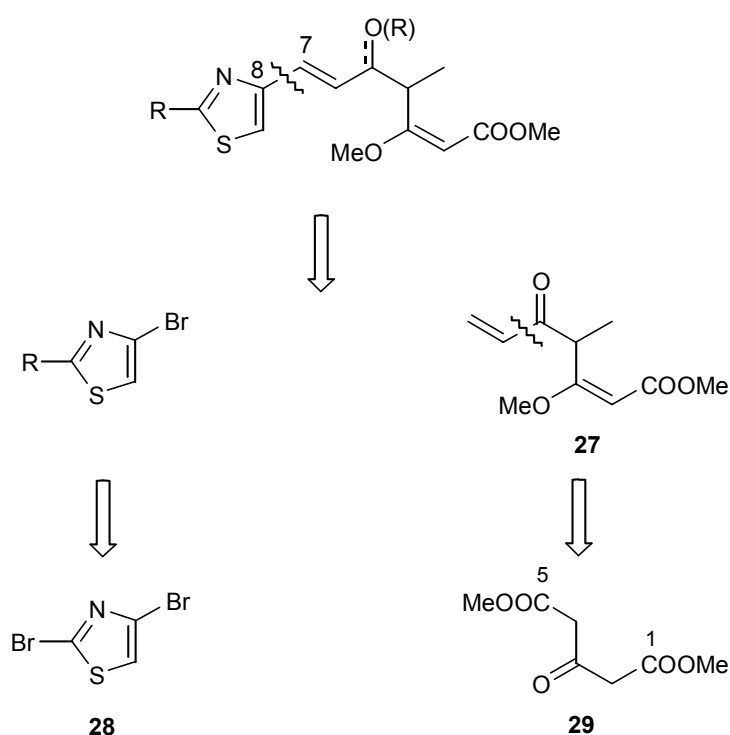


Abb. 19 Retrosynthetische Analyse zur Syntheseplanung der Melithiazol-Zielvarianten **5** und **4**

Für die Synthese der Enonzwischenstufe **27** wurde als Edukt der kommerziell zugängliche Acetondicarbonsäuremethylester (**29**) gewählt, der einen zum β -Methoxyacrylat-Pharmakophor enolisierbaren und in C5-Position gut derivatisierbaren C₅-Grundkörper darstellt. Mehrere Reaktionen zur Enoletherbildung sind bereits literaturbekannt. Die β -Methoxyacrylsäuregruppe ist im Gegensatz zur C5-Esterfunktion im selben Molekül relativ inert gegen z.B. Verseifung.

Als HECK-Reaktionspartner für Produkte mit 2,4-substituierter Thiazolteilstruktur wurden 4-Brom-substituierte Thiazole benötigt (s. Abb. 19). Die 1962 veröffentlichte Darstellung von 2,4-Dibromthiazol (**28**) durch Umsetzung von Thiazolidindion mit Phosphorylbromid ist eine häufig verwendete Methode zur Thiazol-Synthese, die einen äußerst vielseitigen Thiazolbaustein zugänglich macht.^[43] In Ether kann ausgehend von 2,4-Dibromthiazol (**28**) bei tiefen Temperaturen selektiv die C2-Position metalliert und

elektrophil substituiert werden, während das Bromatom am C4-Atom erhalten bleibt. Dies macht 2,4-Dibromthiazol (**28**) zum idealen Ausgangsstoff für C2-substituierte 4-Bromthiazole, die für die HECK-Synthese als Enon-Kupplungspartner benötigt werden.

Für die Synthese von Melithiazol C wird an C2 des Thiazolringes eine Acetylfunktion benötigt. Es muß jedoch beachtet werden, daß nach der HECK-Reaktion die C5-Ketofunktion des Melithiazol-Gerüsts zum Alkohol reduziert werden muß. Die Acetylfunktion am Thiazolring muß zu diesem Zeitpunkt also geschützt sein; zugleich muß eine spätere Abspaltung der Schutzgruppe mit den übrigen funktionellen Gruppen verträglich sein. Besonders die Neigung des Pharmakophors zur sauren Hydrolyse schränkt die Möglichkeiten zur Schutzgruppenabspaltung stark ein. Eine neue, durch Cerammoniumnitrat (CAN) induzierte Schutzgruppenabspaltung, die im leicht basischen Puffer durchgeführt werden kann, läßt die Verwendung einer Dimethylketalschutzgruppe für die C11-Carbonylfunktion zu.^[44] Sie kann am Schluß der Synthese in Gegenwart des säurelabilen Pharmakophors abgespalten werden.

Nach der HECK-Kupplung kann die C5-Keton-Funktion der HECK-Produkte **37** und **36** (s. S. 23) zum Alkohol reduziert und O-methyliert werden.

3.3 Darstellung der Enonzwischenstufe 27

Die frühe Einführung des β -Methoxyacrylat-Pharmakophors durch Enolisierung des Acetondicarbonsäuremethylesters (**29**) erfolgte nach modifizierter Literaturvorschrift.^[45] Zunächst wurde an der C3-Ketofunktion Schwefelsäure-katalysiert mit Trimethylorthoformiat in Methanol das Dimethylketal gebildet (s. Abb. 20). Nach wässriger Aufarbeitung wurde das rohe Dimethylketal mit einer katalytischen Menge an 10-Camphersulfonsäure versetzt. Nach Anlegen eines Vakuums von 0.1 mbar und allmählichem Erhitzen auf 68°C konnte die Ausbildung des Enoethers deutlich am freiwerdenden Methanol erkannt werden. Bei 68°C destillierte das Produkt **30** in 80% Ausbeute als farbloses Öl.

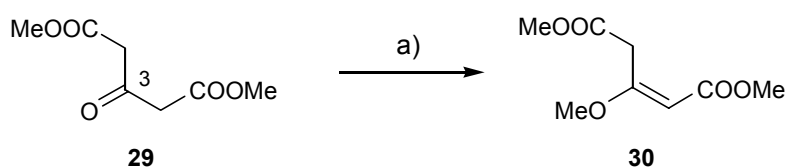


Abb. 20 Enolisierung von Acetondicarbonsäuredimethylester (**29**)

a) H_2SO_4 , $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$, MeOH, 15 h, 10-Camphersulfonsäure, 68°C/0.1 mbar, 80%.

Im nächsten Reaktionsschritt wurde die C4-Methylgruppe eingeführt (s. Abb. 20). Durch Versetzen einer Lösung von **30** in THF mit Bis(trimethylsilyl)natriumamid konnte ein C5-Esterenolat gebildet werden, das dann durch Zugabe von Methyljodid die C4-Position in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion alkyliert wurde. Die Bildung des Enolats wurde durch eine gelbe Trübung der Lösung angezeigt, die nach Zugabe von Methyljodid einer klaren Gelbfärbung wich. Nach wässriger Aufarbeitung der Reaktionslösung erhielt man das C4-alkylierte Produkt **31** in 86% Ausbeute als farbloses Öl, das spektroskopisch einheitlich war und keiner weiteren Reinigung bedurfte.

Im folgenden Schritt sollte die C5-Methylestergruppe von **31** verseift werden. Die resultierende C5-Carbonsäuregruppe kann z.B. als unsymmetrisches Anhydrid oder Säurechlorid aktiviert und weiter

umgesetzt werden. Bei der Verseifung erwies sich der Acrylester in C1-Position als beständig gegen basische Verseifung, so daß sich der C5-Methylester selektiv durch Zugabe einer wässrigen KOH-Lösung zur methanolischen Reaktionslösung zur Säure spalten ließ (s. Abb. 20). Nach beendeter Verseifung wurde angesäuert, zügig mit Essigester extrahiert und die organische Phase bis zur fast neutralen Reaktion des Waschwassers mit *dest.* Wasser gewaschen. Das rasche Entfernen etwaiger Säurespuren ist einerseits notwendig, um eine Umesterung mit dem Extraktionslösungsmittel Essigester zu verhindern, zum anderen ist der C3-Enolether im sauren Medium hydrolyselabil. Auf diese Weise erhielt man die α -alkylierte Carbonsäure **32** in 92% Ausbeute; das Rohprodukt war bereits NMR-spektroskopisch rein.

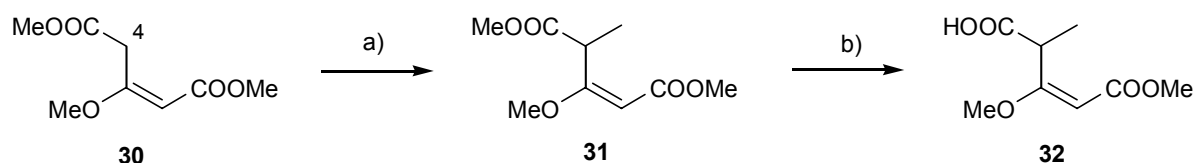


Abb. 21 Alkylierung des C4-Atoms, Verseifung des C5-Methylesters

a) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NNa}$, MeI, THF, 0°C bis RT, 2 h, 86%. b) aq. KOH, MeOH, 0°C bis RT, 1.5 h, 92%.

Enone lassen sich generell durch Umsetzen von Vinylmagnesiumbromid mit einem unsymmetrischen Säureanhydrid, einem Weinreb-Amid, einem Nitril oder, unter bestimmten Reaktionsbedingungen, einem Säurechlorid darstellen. In diesen Fällen addiert das Nucleophil nur einmal an den Carbonylkohlenstoff, das Produkt dieser Reaktionen ist das Enon.

Um die Carbonsäure **32** für die Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid zu aktivieren, wurde **32** zunächst mit Chlorameisensäureisobutylester und *N*-Methylmorpholin in ein unsymmetrisches Anhydrid und dann mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid zum Weinreb-Amid umgesetzt. Das Weinreb-Amid setzte sich jedoch auch beim Erwärmen von -78°C auf 60°C nicht mit Vinylmagnesiumbromid um. Der Versuch, das unsymmetrische Anhydrid aus der Carbonsäure **32** und Chlorameisensäureisobutylester direkt mit Vinylmagnesiumbromid umzusetzen führte nur zur Rückgewinnung des Säure-Edukts **32**. Wurde jedoch für die Bildung eines unsymmetrischen Anhydrids das sterisch anspruchsvollere Pivaloylchlorid und Triethylamin verwendet, konnte nach Zugabe von Vinylmagnesiumbromid und zweistündiger Reaktion bei -78°C das Enon **27** in 46% Ausbeute erhalten werden (s. Abb. 22).

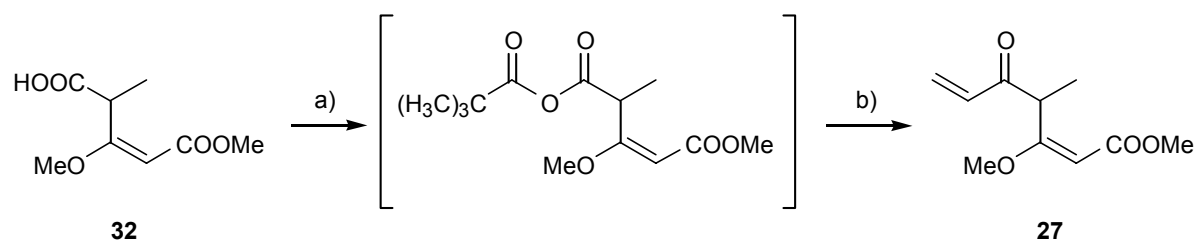


Abb. 22 Darstellung des Enons **27** aus **32** über ein unsymmetrisches Anhydrid

a) Et_3N , $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$, THF, 0°C bis RT, 2.5 h. b) Vinylmagnesiumbromid, THF, -78°C, 2 h, Gesamtausbeute: 46%.

3.4 Darstellung der C2-substituierten 4-Bromthiazole

Die Umsetzung von 2,4-Dibromthiazol^[43] (**28**) zu 2-Acetyl-4-bromthiazol (**33**) durch Lithiierung mit ⁿBuLi in Ether und Substitution mit *N*-Acetylmorpholin ist ebenso literaturbekannt^[46] wie das anschließende Schützen der 2-Acetylfunktion in **33** zum Dimethylketal **34** durch Umsetzen mit Trimethylorthoformiat in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure (s. Abb. 23).^[46] Allerdings wurden bei der Synthese von **33** durchweg höhere Ausbeuten (im Durchschnitt 85%) erzielt als in der Literatur (66%).^[46]

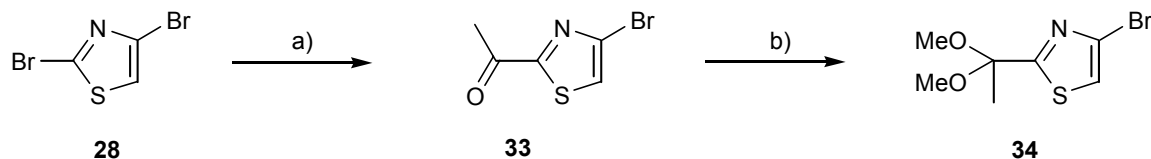


Abb. 23 Synthese von **33** und **34** nach A.T. UNG ET AL.^[46]

a) ⁿBuLi, *N*-Acetylmorpholin, THF, 2 h, -78°C bis RT, 85%. b) CH(OCH₃)₃, MeOH, *p*-TSA, RT, 7 d, 95%.

Bei der Synthese des entsprechenden 4-Brom-Thiazolbausteins **35** für die HECK-Kupplung zum Melithiazol C-Methoxim kann auf Schutzgruppenchemie verzichtet werden. Vielmehr wurde die 2-Acetylfunktion von **33** bereits vor der Kupplung durch Umsetzung mit *O*-Methylhydroxylamin mit 80% Ausbeute in das Oxim **35** überführt (s. Abb. 24). Die Oximfunktion erwies sich erfreulicherweise mit den weiteren Syntheseschritten kompatibel.

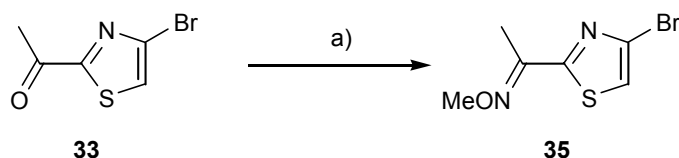


Abb. 24 Darstellung des 4-Brom-2-Methoxim-Thiazolbausteins **35**

a) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid, Pyridin, Ethanol, RT, 90 min., 80%.

3.5 HECK-Kupplung von Enon 27 mit den Thiazolbausteinen 34 und 35

3.5.1 Die HECK-Kupplung: Mechanistische Übersicht

Die HECK-Reaktion ist eine bewährte Methode zur Synthese von Alkenyl- und Aryl-substituierten Alkenen. Die neue Bindung wird dabei *trans*-selektiv ausgebildet. Die Kupplung zwischen dem Alken und einem Halogen-substituierten Aryl-/Alkenylbaustein wird durch einen bezüglich seiner Valenz ungesättigten 14-Elektronen Palladiumkomplex katalysiert. Dieser Komplex wird meist *in situ* gebildet, z.B. durch endergonischen Verlust eines Triphenylphosphan-Liganden des Tris(triphenylphosphan)palladium(0)-Komplexes, der in Lösung im Gleichgewicht mit dem Edukt Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) vorliegt. Wird Palladium(II)acetat als Palladiumquelle verwendet, liegt eine kompliziertere me-

chanistische Situation vor. Hier bildet sich als aktive Spezies ein anionischer Acetoxypalladiumkomplex $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_n(\text{AcO}^-)$ ($n = 2, 3$).

Die aktive Palladiumspezies geht zunächst mit dem Arylhalogenid einen π -Komplex ein (s. Abb. 25) und addiert sich danach unter Ausbildung einer $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Pd}(\text{II})$ -Bindung oxidativ an das Palladium (Schritt **A**). Unter Verlust eines Liganden kann nun das zu kuppelnde Alken zunächst in einem π -Komplex gebunden werden. Im nächsten Schritt findet eine *cis*-selektive Insertion der σ -Aryl-Palladium-Bindung des Aryl-Pd-Komplexes in die Alken-Doppelbindung statt, und es bildet sich ein Alkyl-Palladium-Komplex (Schritt **B**). Im weiteren Verlauf findet eine Rotation um die neu gebildete C,C-Einfachbindung statt (Schritt **C**). Hierdurch stehen die PdL_n -Gruppe und ein β -ständiges H-Atom in *syn*-Stellung zueinander und es kann sich in einer β -Eliminierung in ein Hydrido-Palladium-Komplex bilden (Schritt **D**). Dieser Schritt ist reversibel, und daher ist das thermodynamisch stabilere (*E*)-Alken in der Regel das Produkt, wenn ein terminales Alken als Edukt eingesetzt wurde. Der entstehende Hydrido-Palladium-Komplex dissoziiert im nächsten Schritt in das *trans*-Kupplungsprodukt und ein Hydridopalladiumhalogenid (Schritt **E**). Aus dem Hydridopalladiumhalogenid kann durch zugegebene Base (z.B. Triethylamin) der Katalysator regeneriert werden, da HX eliminiert werden kann (Schritt **F**); der katalytische Zirkel ist geschlossen.

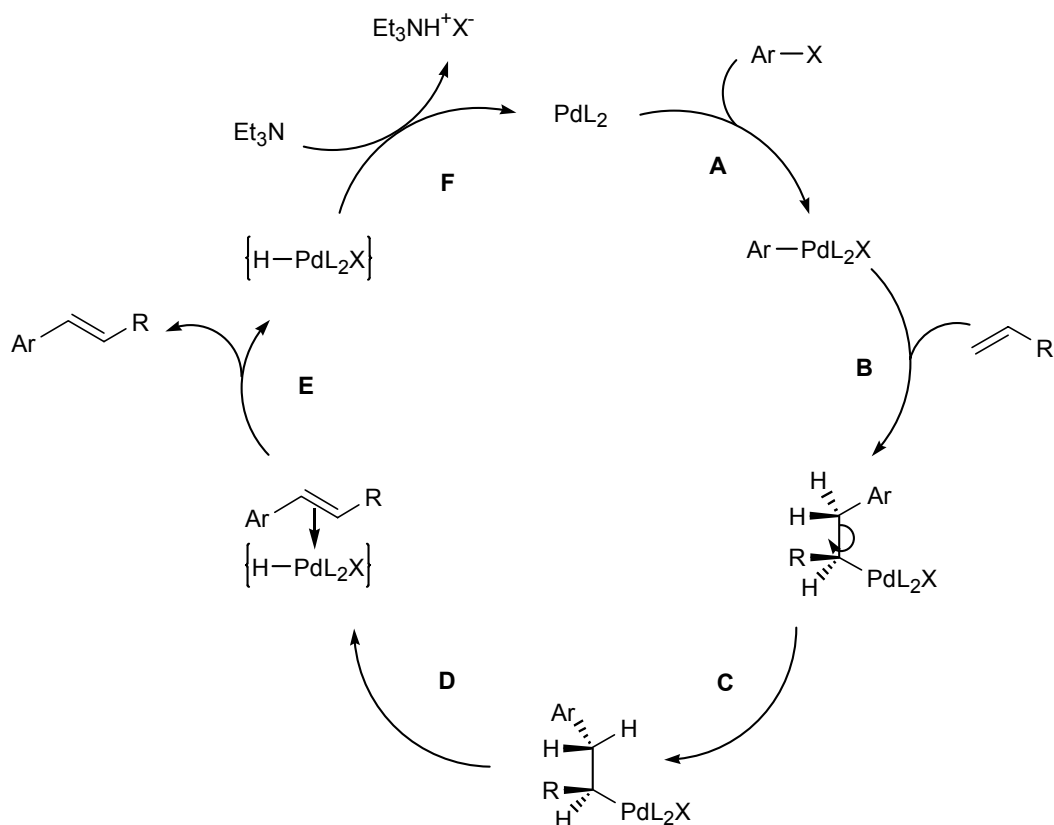


Abb. 25 Mechanismus der HECK-Reaktion

Inzwischen sind unzählige HECK-Reaktionen mit den unterschiedlichsten Katalysator/Lösungsmittel/Base/Ligand-Kombinationen publiziert worden (für eine neuere Übersicht siehe^[47]). Am gebräuchlichsten ist jedoch Dimethylformamid als Lösungsmittel; als Palladiumquelle hat sich das $\text{Pd}(\text{II})$ Acetat

durchgesetzt, oftmals sind Triphenylphosphin oder Tri-*o*-tolylphosphin die bevorzugten Liganden und Triethylamin ist die wohl häufigst verwendete Base.

3.5.2 HECK-Kupplung von Enon **27** mit 4-Bromthiazolen **34** und **35**

Für die geplante HECK-Kupplung der 4-Bromthiazole **34** und **35** mit dem Enon **27** erwies sich nach Versuchen unter Variation von Basen, Katalysatoren, Lösungsmitteln und Bedingungen die Kombination Pd(II)acetat/Tri-*o*-tolylphosphin/Triethylamin in Dimethylformamid bei 140°C als optimal. Da jedoch nach längerer Reaktionszeit (HPLC-Umsatzkontrolle) der Anteil an Hauptprodukt zugunsten vieler Nebenprodukte abnahm, wurde die Reaktionszeit auf 70 Minuten limitiert. Um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen, wurde ein eher hoher Prozentsatz an Pd(II)acetat (20 mol%) eingesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte das Kupplungsprodukt **36** des dimethylketalgeschützten 2-Acetyl-4-Bromthiazols **33** nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung in 42% Ausbeute erhalten werden (s. Abb. 26). Für die Kupplung des Oxim-Derivats **35** ergab sich in analoger Weise für das Kupplungsprodukt **37** eine Ausbeute von 57%. Die eher moderaten Ausbeuten sind auf Nebenreaktionen, hervorgerufen durch die drastischen HECK-Reaktionsbedingungen, zu erklären. Es wird beispielsweise vermutet, daß Enone wie **27** unter den Reaktionsbedingungen polymerisieren.^[38]

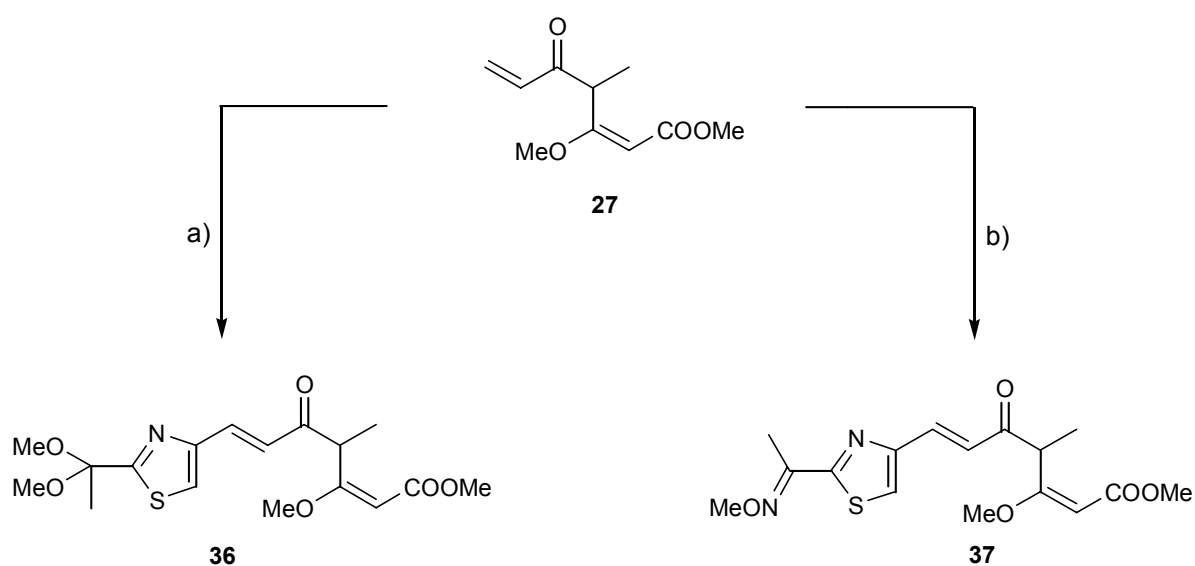


Abb. 26 HECK-Reaktion des Enons **27** mit den 4-Bromthiazolen **34** und **35**

a) Pd(II)(OAc)₂, Et₃N, **34**, DMF, 70 min., 140°C, 42%. b) Pd(II)(OAc)₂, Et₃N, **35**, DMF, 70 min., 140°C, 57%.

3.6 Abschließende Syntheseschritte

3.6.1 Reduktion der HECK-Produkte unter LUCHE-Bedingungen

Die Carbonylfunktion der C5-Keto-Melithiazol-Zwischenprodukte **37** und **36** aus der HECK-Kupplung mußte im nächsten Schritt zum Alkohol reduziert werden. Bei der Wahl des Reduktionsmittels war Sorgfalt geboten: Da es sich um Enone handelt, wäre bei Verwendung eines Metallhydrids als Reduk-

tionsmittel neben der gewünschten 1,2-Reduktion auch eine 1,4-Reduktion zu gesättigten Alkoholen zu befürchten. Die Reduktion von Enonen mit NaBH_4 mit Zusatz von CeCl_3 in Methanol nach LUCHE bot hier einen Ausweg.^[48] Selbst Enone, die stark zu 1,4-Reduktion neigen (z.B. 2-Cyclopentenon) können unter LUCHE-Bedingungen mit hervorragender 1,2-Selektivität und Ausbeute reduziert werden. Als Ursache für den Erfolg der $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ -Kombination wird die Bildung einer aktiven Alkoxyborhydridspezies angenommen; zusätzlich addiert offenbar das harte Lanthanoidkation an die Carbonylfunktion und erhöht damit die 1,2-Selektivität.

Für die Reaktion wurden die Ketone **37** und **36** in Methanol mit einem Äquivalent CeCl_3 versetzt und bei Raumtemperatur mit einem Äquivalent NaBH_4 reduziert (s. Abb. 27). Nach 10 Minuten war die Reduktion bereits beendet. Nach Aufarbeitung erhielt man sowohl den Alkohol **38** der 11-Dimethylketal-Zwischenstufe **36** als auch den Alkohol **39** der 11-Methoxim-Zwischenstufe **37** in jeweils 79% Ausbeute.

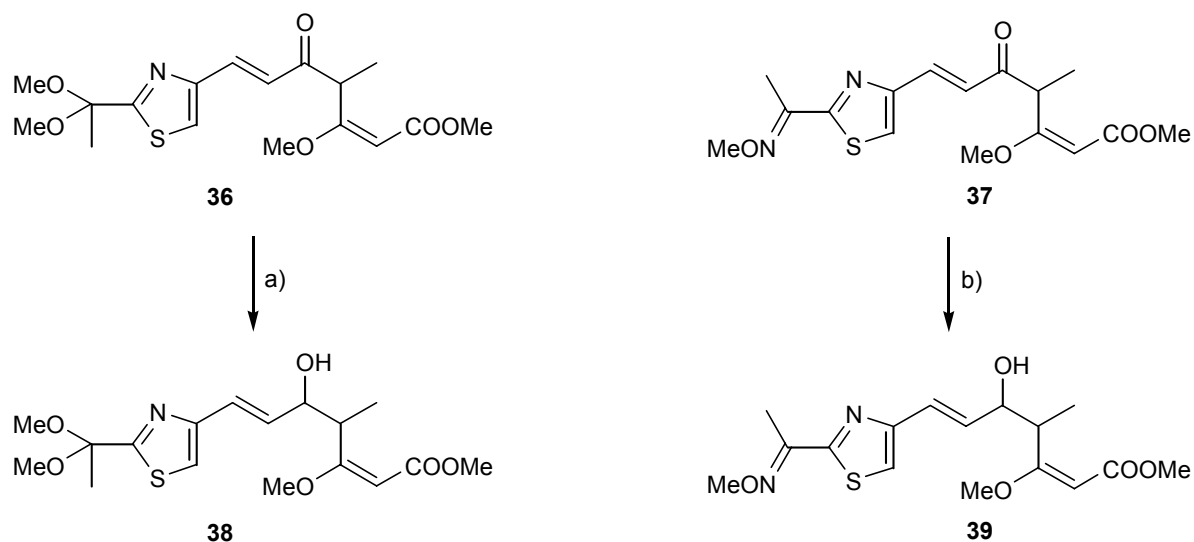


Abb. 27 Reduktion der HECK-Produkte **37** und **36** unter LUCHE-Bedingungen
 a) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, 10 min., RT, 79%. b) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, 10 min., RT, 79%.

Bemerkenswert ist die Diastereoselektivität, mit der der C5-Carbonylkohlenstoff reduziert wird. Sowohl bei der Reduktion von **36** als auch **37** entsteht ein 4:1-Gemisch zugunsten des *anti*-Diastereomers; dies entspricht der relativen Konfiguration der natürlichen Melithiazole und Myxothiazole (zur *syn/anti*-Nomenklatur siehe Kapitel 2.5). Das Gemisch besteht aus vier möglichen Stereoisomeren. Zwei Stereoisomere (Diastereomere) sind durch unterschiedliche chemische Verschiebung einiger Signale zu unterscheiden. Die Diastereomere liegen ihrerseits als Enantiomerenpaar vor.

Das Diastereomerenverhältnis kann leicht im ^1H -NMR-Spektrum durch Integration der Signalfächen bestimmt werden, wie am Beispiel des Alkohols **38** deutlich wird (s. Tabelle 1):

Das 4- CH_3 -Signal des unnatürlichen *syn*-Diastereomers von **38** ist im Vergleich zum 4- CH_3 -Signal des *anti*-Diastereomers deutlich hochfeld-verschoben. Auch die anderen Signallagen unterscheiden sich zum Teil erheblich. So fallen für das *syn*-Diastereomer die Singulett-Signale für 1- OCH_3 und 3- OCH_3 zusammen, während sie beim *anti*-Diastereomer mit 0.04 ppm Differenz deutlich getrennt sind. Die 3J -

vicinale Kopplungskonstante des H4-Protons ist, wie zu erwarten, beim *anti*-Alkohol **38** geringer als beim *syn*-Alkohol, da die 3J -Kopplungskonstanten im Bereich bis $\phi = 90^\circ$ mit zunehmendem Torsionswinkel ϕ abnehmen.^[49]

Tabelle 1 Ausgewählte ^1H -NMR-Werte der Diastereomere von **38**

	<i>anti</i> - 38	<i>syn</i> - 38
4-CH ₃	1.14, d, $J = 6.9$ Hz	1.09, d, $J = 7.0$ Hz
3-OCH ₃	3.63	3.67
1-OCH ₃	3.67	3.67
H4	4.13, dq, $J = 4.6$ Hz, 7.1 Hz	3.96, dq, $J = 9.0$ Hz, 7.0 Hz
H2	5.05	5.13

Für das Auftreten der Diastereoselektivität kann hier nicht einfach die CRAM-Selektivität verantwortlich gemacht werden. Die Bildung des CRAM-Produkts bei der hydridischen Carbonylreduktion erfordert eine antiperiplanare Anordnung des kleinsten C4-Substituenten (Wasserstoff) zur angegriffenen Carbonylbindung.^[50] Das Hydrid-Nucleophil greift in dieser Anordnung aus dem Halbraum an, der den größten Substituenten (Pharmakophor P) nicht enthält (s. Abb. 28).

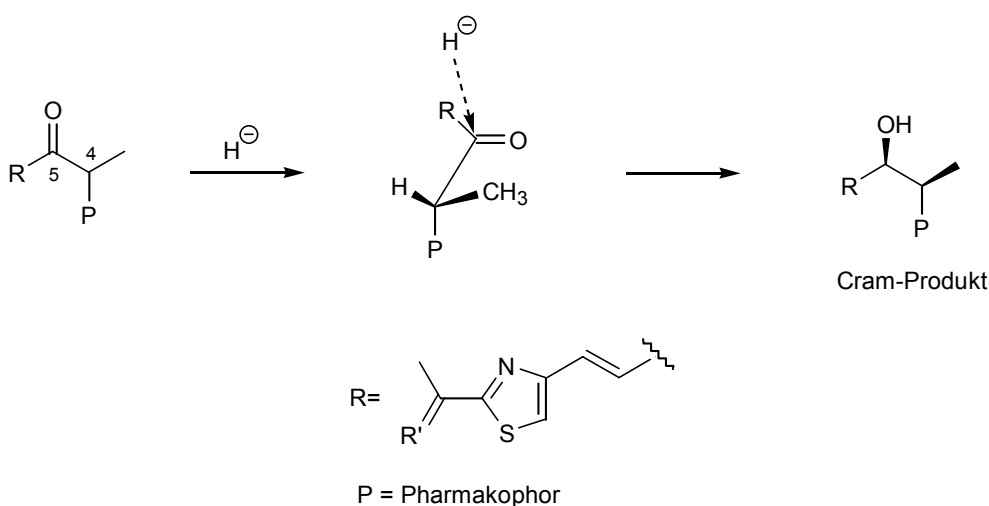


Abb. 28 CRAM-Übergangsmodell zur hydridischen Carbonylreduktion von **36** bzw. **37**

Dieser Angriff bringt die entstehende Hydroxylgruppe in *syn*-Stellung zum zweitgrößten Rest, der 4-Methylgruppe. Nach dem CRAM-Modell wäre also ein *syn*-Produkt zu erwarten. Es wird jedoch überwiegend die Bildung des *anti*-Produkts beobachtet.

Wahrscheinlich führt hier die Zugabe des CeCl_3 zur Ausbildung eines sechsgliedrigen Chelat-Rings, der den C3-OMe-Sauerstoff und den Carbonylsauerstoff mit einschließt (s. Abb. 29). Solche Chelatbildungen bei Reduktionen von β -Alkoxy-Ketonen unter LUCHE-Bedingungen mit sehr guten Diastereose-

lektivitäten sind bereits literaturbekannt.^[51] Als Folge der Chelatbildung befinden sich Pharmakophor, C4 und C5 in einer Ebene, aus der das 4H und 4-CH₃ herausstehen. Das C4-Proton und der C5-Carbonylsauerstoff sind nun nicht antiperiplanar (wie beim CRAM-Modell angenommen), sondern hier stünde das H4-Proton eher axial zum Carbonylsauerstoff. Der Angriff eines H-Nucleophils von der weniger gehinderten Seite, der Seite des H4-Protons, bringt den C5-Sauerstoff zunächst in den vorderen Halbraum. Löst sich nach der Reaktion der Chelatsechsring, dreht sich die C4,C5-Bindung, so daß die C5-Hydroxylgruppe im hinteren Halbraum zu liegen kommt. Im Produkt ergibt sich hieraus eine bevorzugte *anti*-Konfiguration von 4-Methyl- und 5-Hydroxylgruppe.

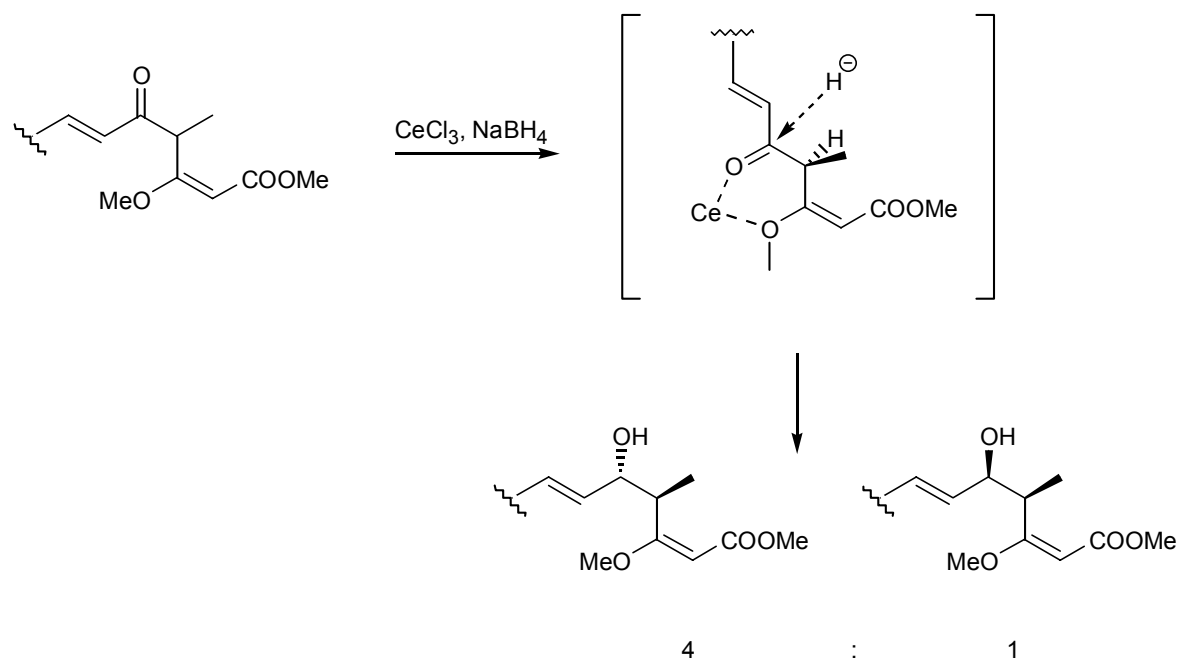


Abb. 29 Angenommene Chelatbildung und beobachtete Diastereoselektivität bei der Reduktion von β -Alkoxyketonen unter LUCHE-Bedingungen (nur jeweils ein Enantiomer abgebildet)

3.6.2 Methylierung der Alkohole **39** und **38**, Abspaltung der Schutzgruppe

Für die Synthese von Melithiazol C (**4**) bzw. Melithiazol C-Methoxim (**5**) muß im nächsten Schritt die C5-Hydroxylgruppe in eine Methylethergruppe umgewandelt werden. Eine vorherige Diastereomeren-trennung der LUCHE-Reduktionsprodukte wird dabei nicht vorgenommen.

SUZUKI ET. AL. beschrieben bereits, daß beim Versuch, Cystothiazol C (**40**) an der 5-Hydroxylgruppe mit NaH und Methyljodid in Cystothiazol A zu überführen, statt der gewünschten Veretherung fast ausschließlich das Lacton **41** entsteht (s. Abb. 30).^[22] Offenbar greift das intermediär gebildete Alkoholat in einem sechsgliedrigen Übergangszustand nucleophil die C1-Carbonylfunktion an; als Folge entsteht unter Abspaltung von Methanolat das Lacton **41**. Diese Reaktion wird durch die im Naturstoff vorgegebene *E*-Konfiguration der C3,C2-Doppelbindung des Pharmakophors möglich gemacht.

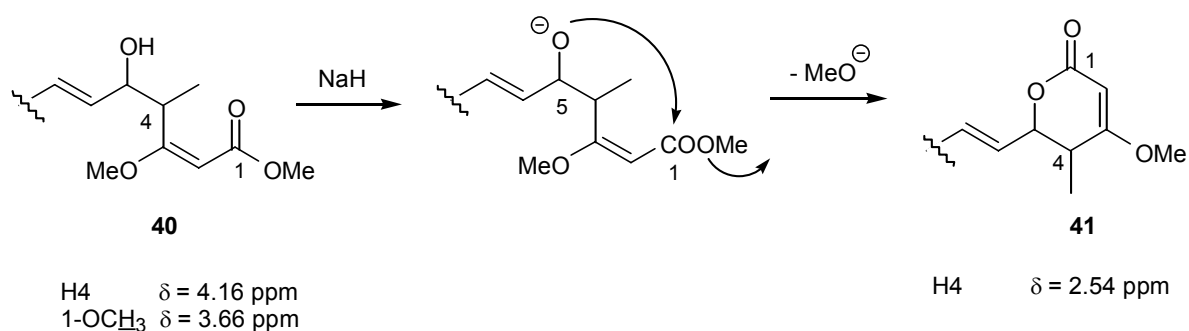


Abb. 30 Angenommener Mechanismus zur Lactonbildung bei versuchter Methylierung von Cystothiazol C (**40**) mit NaH/Mel^[22]

Die Bildung des Lactons **41** ist im ¹H-NMR leicht nachweisbar. Die *E*-konfigurierte C2,C3-Doppelbindung im Pharmakophor natürlicher Melithiazole führt zu einer starken Entschirmung des H4-Protons durch die C1-Carbonylfunktion.^[17] In der Folge liegt das H4-Proton nicht, wie erwartet, um 2.3 ppm, sondern extrem tieffeld-verschoben bei 4.16 ppm. Wird nun unter Baseneinfluss das Lacton gebildet, entfällt die Entschirmung des H4 durch den C1-Carbonylsauerstoff, und man erhält statt dessen ein Doppelquartett bei 2.54 ppm (s. Abb. 30).^[22] Neben dem Wegfall eines OCH₃-Signals für das eliminierte 1-OCH₃ ist dies das deutlichste Anzeichen für die Bildung des Lactons.

Um eine Lactonisierung von **38** und **39** bei der Methylierung durch Einfluß einer starken Base wie NaH möglichst zu verhindern, wurde auf die milden PURDIE-Bedingungen zurückgegriffen.^[24,25,52,53] Hierbei wurde der Alkohol in Diethylether gelöst und unter Lichtausschluß mit Methyljodid und Ag₂O drei Tage gerührt (s. Abb. 31). Bei dieser Reaktion entstand zwar dennoch das Lacton-Nebenprodukt (9% für **42**, 18% für **5**), jedoch erhielt man die gewünschten Methylether ebenfalls in zufriedenstellenden Ausbeuten.

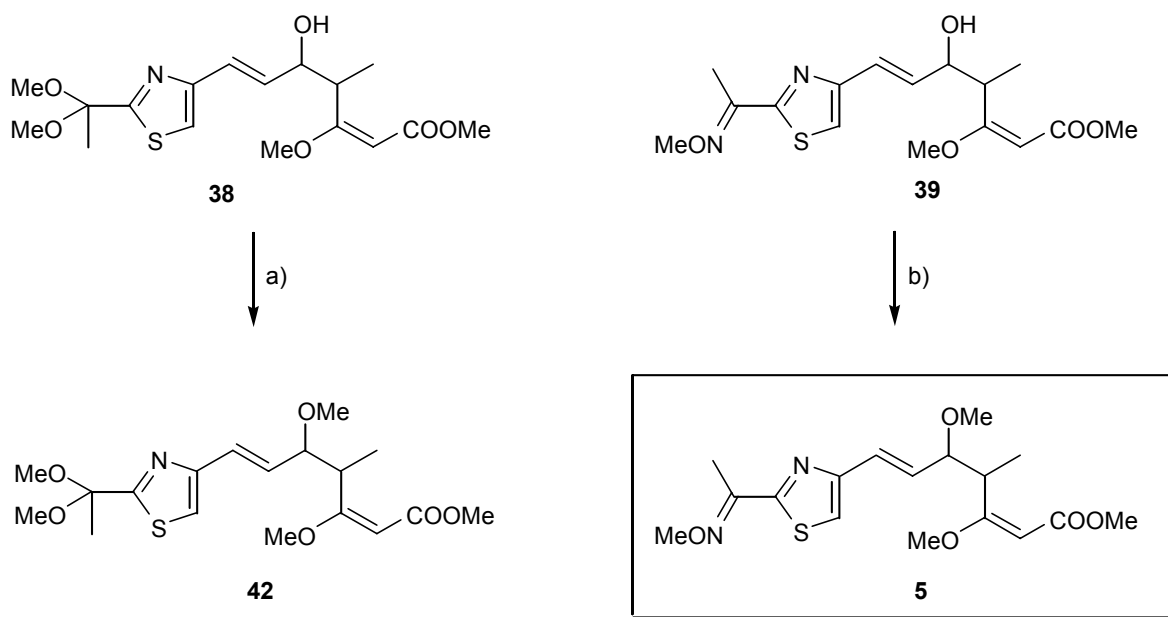


Abb. 31 Methylierung von **39** und **38** unter PURDIE-Bedingungen
 a) MeI, Ag₂O, Ether, 3 d, RT, 51%. b) MeI, Ag₂O, Ether, 3 d, RT, 48%.

Mit diesem Reaktionsschritt ist die erste Totalsynthese von *rac.* Melithiazol C-Methoxim (**5**) abgeschlossen. Die Gesamtausbeute der Synthese beträgt, ausgehend von Acetondicarbonsäuremethylester (**29**), über sieben Stufen 6%. Das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis im gereinigten Endprodukt **5** beträgt 1:6. Da neben den *syn/anti*-Diastereomeren auch eine C11-Methoxim-*E/Z*-Isomerie auftritt, ist eine Trennung der vier auftretenden Stereoisomere über PSC und HPLC nur unvollständig möglich.

Zum Abschluß der Synthese von Melithiazol C (**4**) mußte im letzten Schritt die Dimethylketalschutzgruppe in **42** abgespalten werden. Die gängige saure Hydrolyse war hier ungeeignet, da der C3-Enol-ether im sauren Medium hydrolyseempfindlich ist. Daher wurde auf die bereits erwähnte neue, durch Cerammoniumnitrat (CAN) induzierte Schutzgruppenabspaltung zurückgegriffen, die im leicht basisch gepufferten Acetonitril durchgeführt werden kann.^[44] Unter optimierten Bedingungen erfolgte die Abspaltung der Dimethylketalschutzgruppe mit 4 mol% CAN in einem 1:1-Gemisch Acetonitril / Borat-Puffer pH 8 innerhalb einer Stunde bei 60°C (s. Abb. 32). Nach extraktiver Aufarbeitung erhielt man Melithiazol C in 80% Ausbeute. Das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis beträgt 1:8.

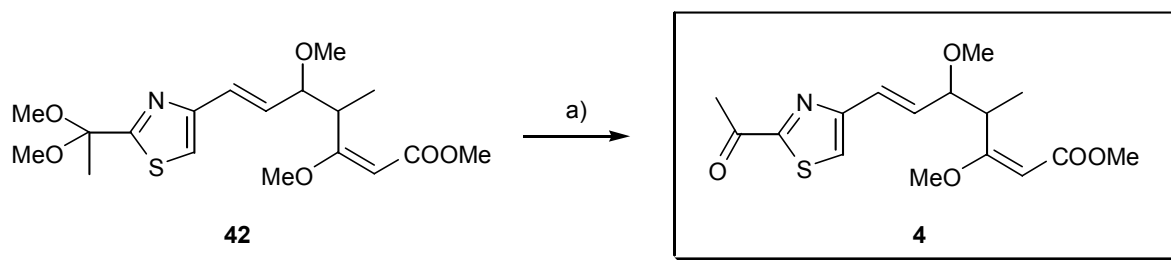


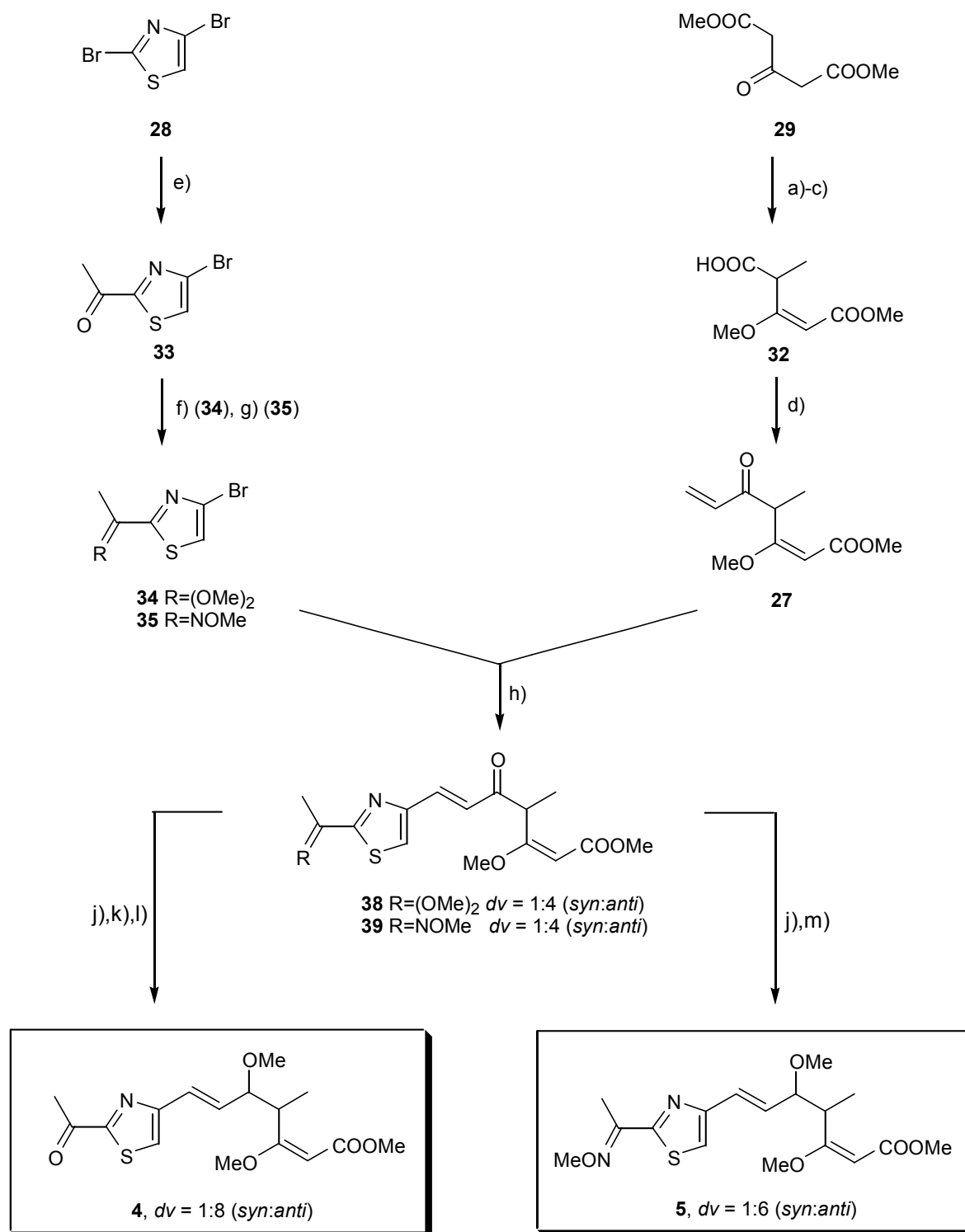
Abb. 32 Dimethylketalabspaltung von **42** zu **4**

a) Cerammoniumnitrat, Borat-Puffer pH 8, CH₃CN, 60°C, 1 h, 80%.

Ausgehend von Acetondicarbonsäuremethylester (**29**) liefert diese erste Totalsynthese von *rac.* Melithiazol C (**4**) über acht Stufen eine Gesamtausbeute von 4%.

3.7 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wird die Synthese von *rac.* Melithiazol C (**4**) (Gesamtausbeute 4%) und *rac.* Melithiazol C-Methoxim (**5**) (Gesamtausbeute 6%) vorgestellt. Der wichtigste Syntheseschritt ist die HECK-Kupplung, die für die Bildung der C7,C8-Bindung verantwortlich ist. Bei der Reduktion der Produkte der HECK-Kupplung tritt eine Diastereoselektivität auf, die auf Chelatkontrolle bei der LUCHE-Reduktion mit NaBH₄ unter Zusatz von CeCl₃ in MeOH zurückgeführt wird.

**Abb. 33**Übersicht über die Synthesen von Melithiazol C (**4**) und Melithiazol C Methoxim (**5**)

a) (OCH₃)₃CH, konz. H₂SO₄, MeOH, RT, 15 h, 80%. b) NaN(Me₃Si)₂, MeI, THF, 0°C bis RT, 2 h, 86%. c) aq. KOH, MeOH, 0°C bis RT, 1 h, 92%. d) Et₃N, (CH₃)₃COCl, THF, 0°C bis RT, dann Vinylmagnesiumbromid, -78°C, 2 h, 46%. e) ⁿBuLi, N-Acetylmorpholin, THF, -78°C, 2 h, 85%. f) (OCH₃)₃CH, p-TSA, RT, 15 h, 90%. g) Pyridin, MeONH₂•HCl, EtOH, RT, 90 min, 80%. h) Pd(OAc)₂, Et₃N, Tri-*o*-Tolylphosphin, DMF, 140°C, 70 min, 57% (**37**), 42% (**36**). j) CeCl₃, NaBH₄, MeOH, 10 min, RT, 79% (**38** und **39**). k) Ag₂O, MeI, Ether, RT, 3 d, 51%. l) CAN, Borat-Puffer pH 8, 60°C, 1 h, 80%. m) Ag₂O, MeI, Ether, RT, 3 d, 48%.

4 Synthesen von stereoisomerenreinen Melithiazolen

4.1 Die enantioselektive Reduktion der C5-Carbonylgruppe im Ketomelithiazol **36**

4.1.1 Übersicht und mechanistische Details der CBS-Reduktion

Eine Möglichkeit der gezielten Einführung des C5-Stereozentrums in das Melithiazol-Molekül ist die enantioselektive Reduktion der C=O-Bindung im Ketomelithiazol **36**. Eine der populärsten Methoden zur enantioselektiven Reduktion von Carbonylverbindungen ist die CBS-Reduktion, benannt nach **C**orey, **B**akshi und **S**hibata.

Die CBS-Reduktion von Carbonylverbindungen mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ oder Catecholboran unter Zusatz von chiralen Oxazaborolidinen ist eine Variante der enantioselektiven Carbonylgruppenreduktion, bei der der chirale Hilfsstoff nur in katalytischen Mengen eingesetzt werden muß.^[54]

Als Precursor des eigentlichen Katalysators wird ein enantiomerenreiner Aminoalkohol wie z.B. **43** zunächst mit $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2 \cdot \text{THF}$ zum Oxazaborolidin **44** umgesetzt (s. Abb. 34). Das resultierende Oxazaborolidin ist der eigentliche sog. CBS-Katalysator für die enantioselektive Reduktion.

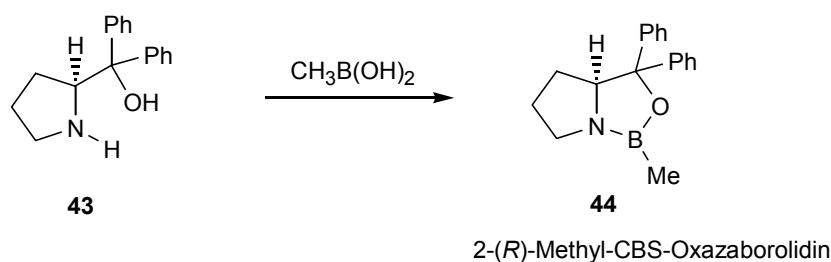


Abb. 34 Bildung des CBS-Oxazaborolidin-Katalysators **44** aus dem enantiomerenreinen Aminoalkohol **43**

Der CBS-Katalysator **44** bildet zunächst mit der Carbonylfunktion des Zielmoleküls einen Lewis-Säure-Base-Komplex, indem der Carbonylsauerstoff an das Boratom des CBS-Katalysators koordiniert (s. Abb. 35). Das Stickstoffatom des CBS-Rings kann im folgenden als Lewis-Base ein Molekül des eigentlichen Reduktionsmittels, eines Borans (meist $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ oder $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, aber auch Catecholboran), das seinerseits eine Lewis-Säure darstellt, binden. Reduktionsmittel und Carbonylverbindung können dann quasi intramolekular miteinander reagieren. Der Katalysator bindet sowohl das Keton als auch das Reduktionsmittel auf seiner leichter zugänglichen konvexen Seite. Da dort auch ein Phenylrest vorhanden ist, orientiert sich die C=O-Bindungsachse weg von der Phenylgruppe. Die Methylgruppe am Boratom bewirkt ihrerseits, daß ihr bei der vorliegenden Ausrichtung der Carbonylachse der größere Carbonylsubstituent R_L ausweicht. Die Seitenselektivität der HBR_2 -Addition an die C=O-Doppelbindung ist unter diesen Voraussetzungen eindeutig vorgegeben.

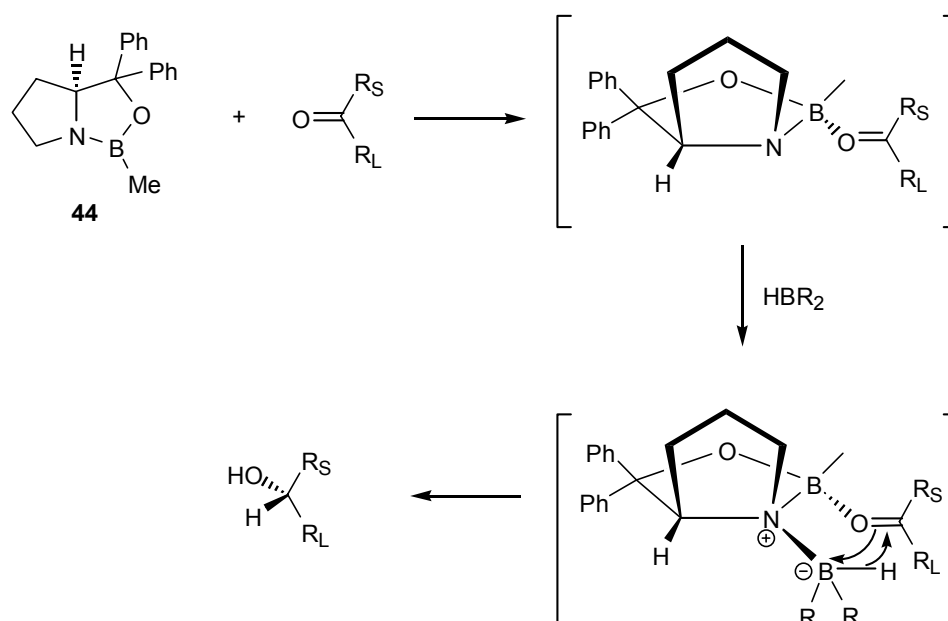


Abb. 35 Katalytische asymmetrische CBS-Carbonylgruppenreduktion

4.1.2 Ergebnisse der CBS-Reduktion von **36**

Zunächst wurde **36** in THF mit katalytischen Mengen an 2-(*R*)-Methyl-CBS-Oxazaborolidin (15 - 30 mol%) und Catecholboran umgesetzt. Dabei wurde jedoch kein Produkt gebildet. Erst bei Verwendung stöchiometrischer Mengen des CBS-Oxazaborolidins und BH₃•THF als Reduktionsmittel kam es zur gewünschten Umsetzung (s. Abb. 36). **36** wurde in THF bei -20°C oder -78°C mit stöchiometrischen Mengen Katalysator und BH₃•THF versetzt und nach 15 Stunden Reaktionszeit mit 0.1N HCl gequenchet, mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt, extrahiert und über PSC gereinigt. Bei dieser Reaktion entstanden *syn/anti*-Diastereomengemische von 1:4 (bei -78°C Reaktionstemperatur) bis 1:1 (bei -20°C Reaktionstemperatur).

Um eine Aussage über die Effizienz dieser Reduktion hinsichtlich der Enantioselektivität machen zu können, wurde der entstandene Alkohol **38** nach PSC-Trennung der Diastereomeren - wie in der bereits vorgestellten Synthese von Melithiazol C (**4**) (s. Kapitel 3) - zunächst methyliert und dann die Dimethylketalschutzgruppe abgespalten.^[55] Mit dem Drehwert der so erhaltenen Produkte und dem bekannten Drehwert von Melithiazol C ($\alpha_D^{20} = +169$, $c = 0.3$, MeOH^[20]) konnte der *op*-Wert bestimmt werden. Der *op*-Wert berechnet sich aus folgender Formel:

$$op(\%) = \frac{\alpha}{\alpha_{\max}} \times 100$$

Da es im allgemeinen eine lineare Abhängigkeit des optischen Drehwerts α von der Konzentration gibt, ist der *op*-Wert in den meisten Fällen mit dem Enantiomerenüberschuß *ee* gleichzusetzen.^[56]

Die Ergebnisse der Reaktionen lassen sich wie folgt darstellen:

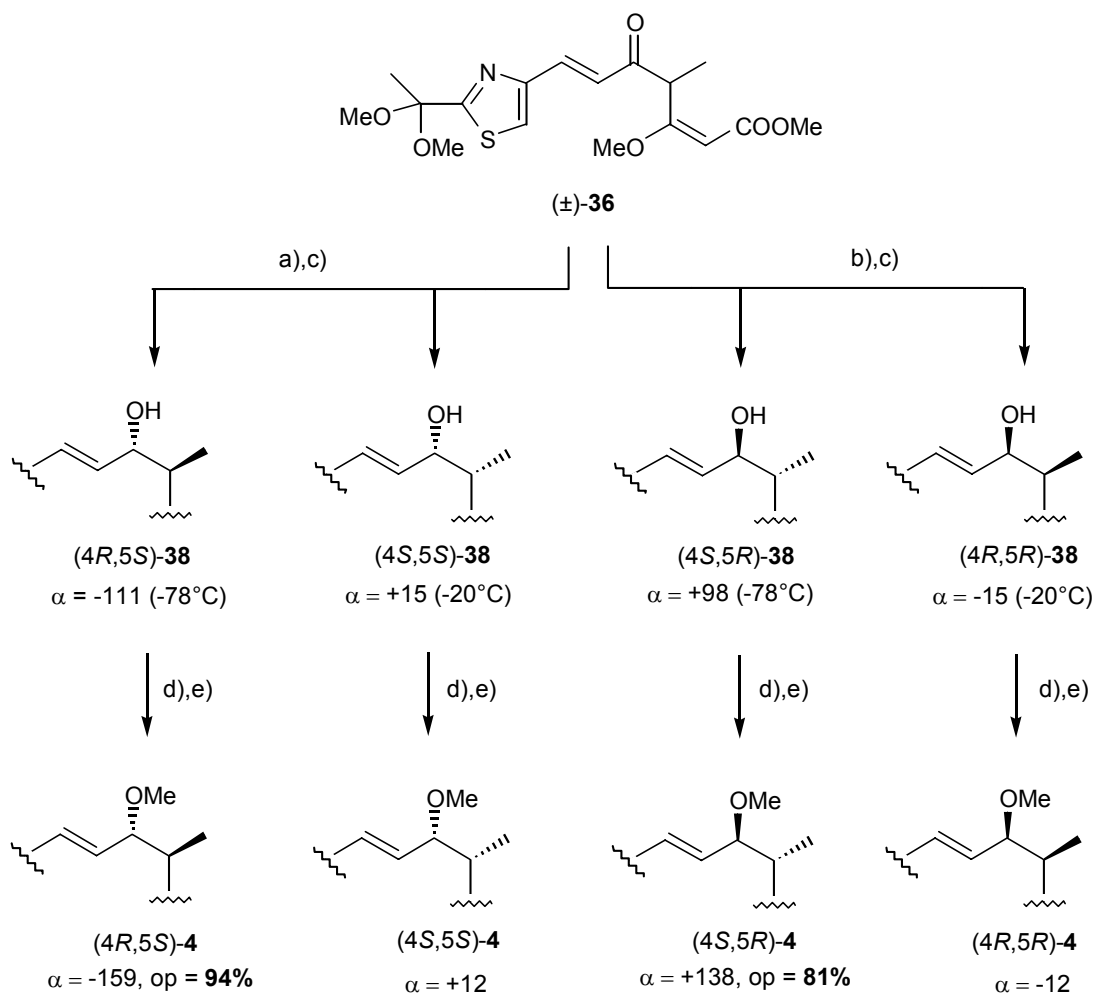


Abb. 36 Ergebnisübersicht der CBS-Reduktion von $(\pm)\text{-36}$ und Folgereaktionen

a) (*R*)-CBS-Oxazaborolidin, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF b) (*S*)-CBS-Oxazaborolidin, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF c) PSC-Diastereomerentrennung d) MeI, Ag_2O , Ether, 3 d, 51%. e) CAN, Borat-Puffer pH 8, Acetonitril, 60°C , 1 h, 80%.

Für die Reduktion von $(\pm)\text{-36}$ mit jeweils einem Äquivalent (*R*)-CBS-Oxazaborolidin und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in THF bei -78°C ergab sich nach Methylierung und Dimethylketalabspaltung ein *op*-Wert von 94% für das (*4R,5S*)-**4**-Isomer. Für die analoge Umsetzung mit dem (*S*)-CBS-Oxazaborolidin wurde ein *op*-Wert von 81% für das (*4S,5R*)-**4**-Isomer festgestellt. Die optischen Ausbeuten der Reduktionen waren also gut bis sehr gut.

Die chemischen Ausbeuten der Reduktionen lagen sowohl bei einer Reaktionstemperatur von -20°C als auch bei -78°C bei nur 45 - 55%, ca. 25% des Edukts wurden nicht umgesetzt zurückerhalten. Eine Umsetzung des Ketons mit CBS-Katalysator und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ bei -70° in *abs.* Dichlormethan führte zu erheblich besseren chemischen Ausbeuten (80%), jedoch zu einem sehr schlechten *op*-Wert von nur 36%.

Für die biologischen Tests waren zum Erhalt aussagekräftiger Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Stereozentren auf die biologische Aktivität die erhaltenen *op*-Werte nicht ausreichend, da bereits kleine Mengen eines hoch aktiven Stereoisomers die Ergebnisse der biologischen Wirkung für ein

schwach aktives Stereoisomer stark verfälschen können. Aus diesem Grund wurde nach weiteren Möglichkeiten für stereoselektive Synthesen von Melithiazol C-Derivaten gesucht.

4.1.3 Weitere Versuche zu enantioselektiven Reduktionen der C5-Carbonylgruppe in (\pm)-**36**

Im Bestreben, die *op*-Werte für die Reduktionsprodukte von (\pm)-**36** zu verbessern, wurde (\pm)-**36** mit chiralen Reduktionsmitteln umgesetzt, die in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden. Reduktionsversuche mit Alpine-Boran^[57] und Diisopinocampheylboran^[58] führten jedoch zur Rückgewinnung des Substrats. Bei der Reduktion von (\pm)-**36** mit BINAL-H gemäß einer NOYORI-Reduktion^[59] wurde optisch inaktives (\pm)-**38** isoliert.

4.2 Versuche zur enantioselektiven Alkylierung am C4-Kohlenstoffatom

Enantioselektive Deprotonierungen von Carbamaten mit anschließender Alkylierung unter Verwendung von Lithium/(-)-Sparteine-Carbanionen-Paaren führen oft zu Produkten mit sehr guten Enantiomenüberschüssen.^[60] Auch bei anderen Carbanionen-Reaktionen können durch Verwendung von (-)-Sparteine als optisch aktives Auxiliar hohe *ee*-Werte erzielt werden.^[60b] Daher wurde **30** bei -78°C mit lithiiertem (-)-Sparteine und anschließend mit Methyljodid versetzt, um das C4-Kohlenstoffatom zu alkylieren. Es konnte zwar das Methylierungsprodukt **31** (s. Abb. 37) isoliert werden, es wies jedoch keine optische Aktivität auf. Offenbar verhindert das Fehlen eines zusätzlich chelatisierenden Stickstoffatoms wie bei Carbamaten eine wirksame Stereokontrolle.

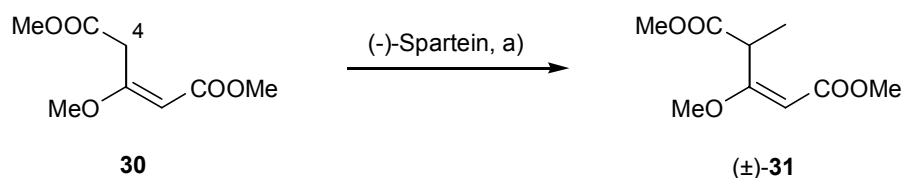


Abb. 37 Versuch der enantioselektiven Alkylierung von **30** nach Deprotonierung mit ⁿBuLi und unter Zusatz von (-)-Sparteine. a) ⁿBuLi, MeI, Toluol, -78°C.

Für die Synthese enantiomerenreiner α -alkylierter Carbonsäuren wird häufig die EVANS-Synthese angewendet.^[61] Die Carbonsäuren werden als unsymmetrisches Anhydrid oder Säurechlorid aktiviert und mit einem lithiierten EVANS-Auxiliar umgesetzt. Das entstehende Säureamid kann mit einer Base (meist Alkalimetallhexamethyldisilazane oder LDA) in Z-Amid-Enolate umgesetzt werden (s. Abb. 38), die in hoher Diastereoselektivität mit Methyljodid alkyliert werden können. Die Stabilität des Z-Enolats ist darauf zurückzuführen, daß das Lithiumion den Enolat-Sauerstoff mit dem Carbonylsauerstoff des Heterocyclus zu einem Sechsringchelat verknüpft. Nach Methylierung des Enolats kann die α -alkylierte Carbonsäure unter Retention der Konfiguration am neuen Stereozentrum mit z.B. LiOOH vom EVANS-Auxiliar abgespalten werden.

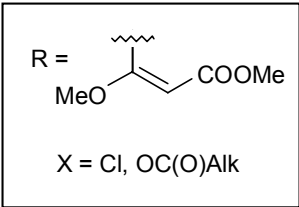


Abb. 38 Geplante diastereoselektive Alkylierung von **45**

Um die C4-Alkylierung von **30** nach dieser Methode stereoselektiv durchzuführen, wurde **30** zunächst mit wässriger KOH in MeOH verseift (s. Abb. 39). Die Ausbeute betrug aufgrund nicht aufgeklärter Nebenreaktionen moderate 60%. Die Aktivierung der Carbonsäure **45** mit Oxalylchlorid zum Säurechlorid oder mit Trimethylacetylchlorid/Triethylamin zum unsymmetrischen Anhydrid führte allerdings nicht zum Säurechlorid oder unsymmetrischen Anhydrid, sondern zu einem ungesättigten Lacton. Offenbar ist die Elektrophilie des C5-Kohlenstoffatoms im Säurechlorid bzw. unsymmetrischen Anhydrid im Vergleich zu **32** derart erhöht, daß eine Lactonisierung spontan einsetzt.

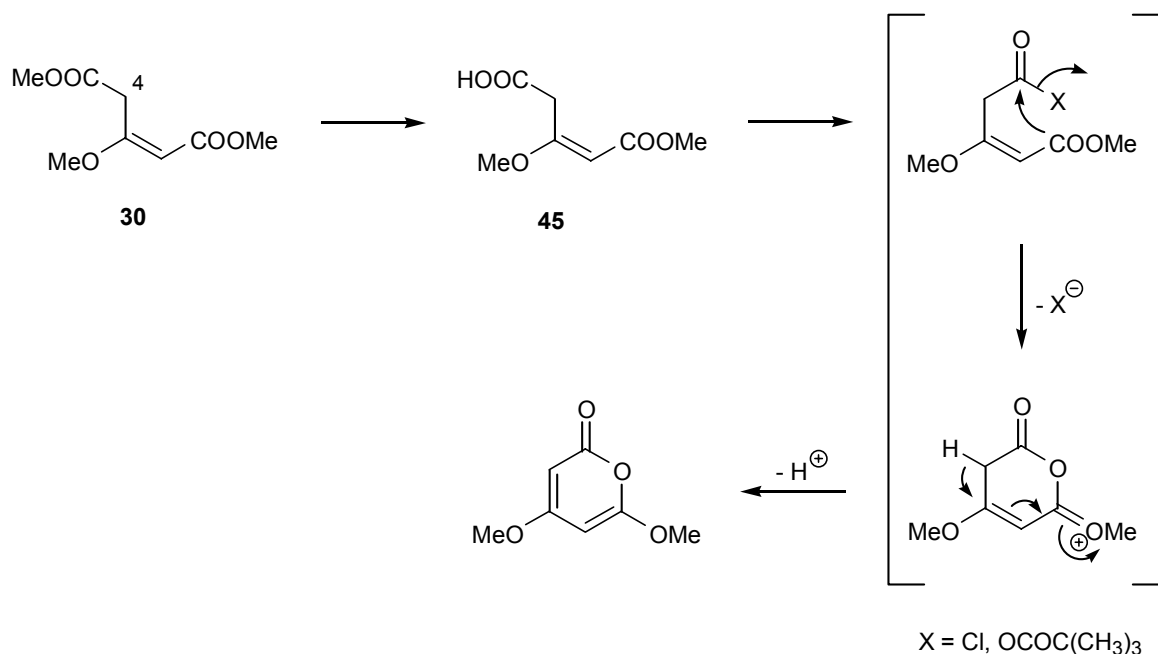


Abb. 39 Verseifung von **30** zu **45** und versuchte Aktivierung der Säure **45** zum Säurechlorid oder unsymmetrischen Anhydrid
a) wässr. KOH, MeOH, 0°C bis RT, 60%. b) $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$, Et_3N oder ClCOCOCl .

Da alle Versuche, die Carbonsäure **45** als Säurechlorid oder unsymmetrisches Anhydrid zu aktivieren zur Lactonisierung führten, mußte der Plan, das C4-Stereozentrum über eine EVANS-Alkylierung festzulegen, fallengelassen werden.

4.3 Vorversuche zur enzymatischen Einführung des C5-Stereozentrums

Oxynitrilasen sind Enzyme aus Mandeln, Apfeln und einigen anderen Pflanzen/Pflanzenteilen, die die enantioselektive Addition von HCN an Aldehyde katalysieren.^[62] Bei diesen Reaktionen entstehen aus Aldehyden optisch aktive Cyanhydrine. Die Reaktion schien nützlich, um das C5-Stereozentrum des Melithiazol-Grundgerüsts über das Cyanhydrin **48** (Abb. 40) einzuführen. Dieses hätte durch Umsetzung des Aldehyds **47** mit einer Oxynitrilase und HCN enantioselektiv dargestellt werden können. Die Hydroxyl-Gruppe sollte dann als Vorstufe für den C5-Methylether dienen; die Nitril-Gruppe des Cyanhydrins war Ansatzpunkt für die C,C-Verknüpfung in der weiteren Synthese.

Um die Brauchbarkeit der angestrebten Synthese zu überprüfen, wurde das racemische Cyanhydrin (\pm)-**48** synthetisiert (s. Abb. 40). Zunächst wurde die α -alkylierte Carbonsäure **32** mit Triethylamin und Chlorameisensäureisobutylester zum unsymmetrischen Anhydrid umgesetzt, das *in situ* in 82% Ausbeute mit NaBH₄ zum Alkohol (\pm)-**46** reduziert werden konnte.^[63] Der Alkohol wurde mit dem DESS-MARTIN-Reagenz^[64] praktisch quantitativ zum Aldehyd oxidiert und als Rohprodukt mit Acetoncyanhydrin und einer katalytischen Menge KCN zum racemischen Cyanhydrin (\pm)-**48** umgesetzt.

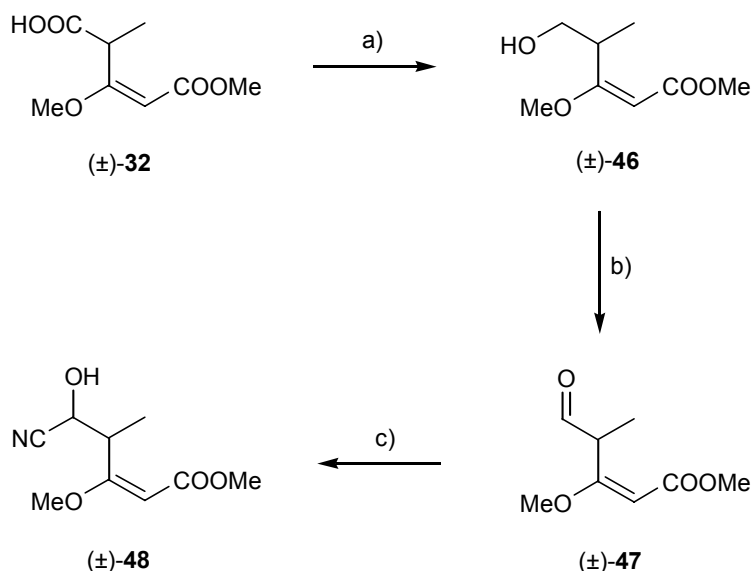


Abb. 40 Darstellung des *rac.* Cyanhydrins (\pm)-**48**

a) ClCO₂ⁱBu, Et₃N, NaBH₄, THF, 0°C bis RT, 5 h, 82%. b) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 1 h, quant. c) (CH₃)₂C(OH)CN, KCN, CH₂Cl₂, RT, 15 h, 49%.

Der Versuch zur Methylierung des Cyanhydrins führte auch unter milden PURDIE-Bedingungen^[24,25] zur Lacton-Bildung (s. Abb. 41). Daher wurde die Hydroxylfunktion zunächst als TBDMS-Ether ge-

geschützt und anschließend versucht, die Nitrilgruppe mit DIBAL zu einem dem PATTENDEN-Aldehyd analogen Aldehyd zu reduzieren, was jedoch nicht gelang: Bei Temperaturen um -78°C erhielt man das Edukt unverändert zurück, bei -20°C wurde der durch DIBAL zum C1-Alkohol reduzierte C1-Ester gefunden. Die DIBAL-Reduktion des C1-Esters im β -Methoxyacrylat-Pharmakophor wurde bereits von U. SÖKER beobachtet.^[19]

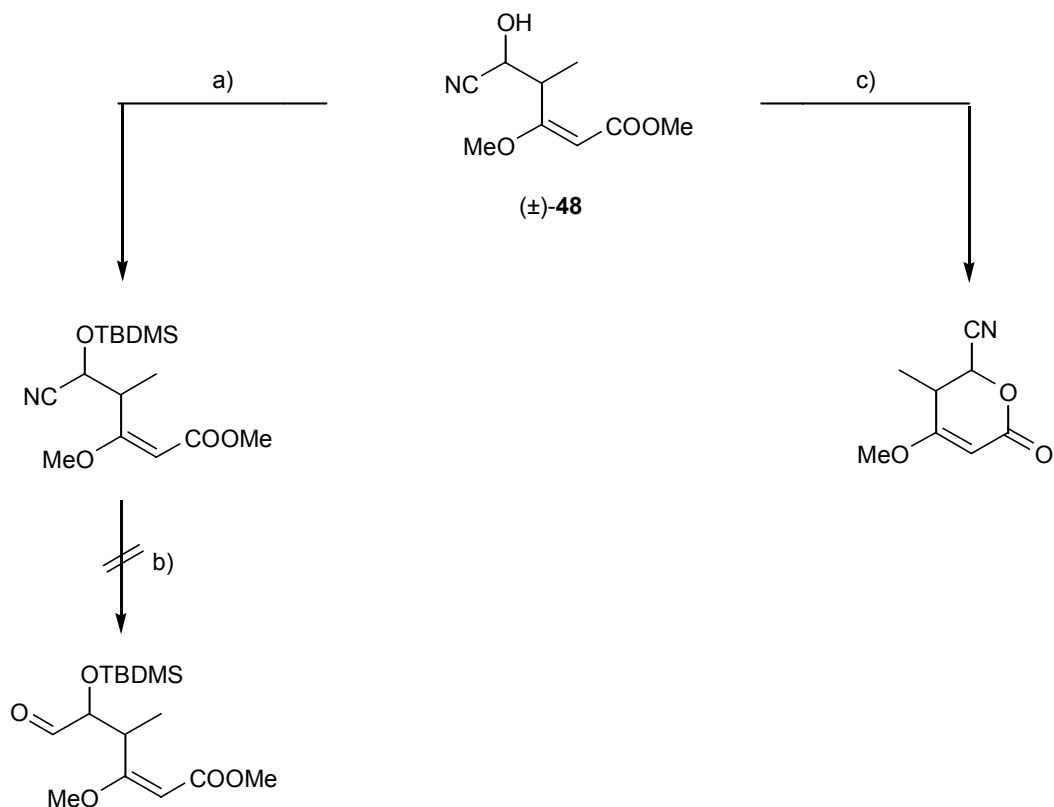


Abb. 41 Umsetzung von (±)-**32** zu (±)-**46**, Oxidation von (±)-**46** zum Aldehyd und Darstellung des Cyanhydrins (±)-**48**

a) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, Ether, 4 h, 49%. b) DIBAL. c) MeI, Ag₂O, Ether.

Da das Cyanhydrin (\pm)-**48** weder methyliert noch der analoge TBDMS-Ether erfolgreich zum Aldehyd reduziert werden konnte, wurde die Synthese einer Melithiazol-Vorstufe ausgehend von (enantiomerenreinem) Cyanhydrin **48** nicht weiter verfolgt.

4.4 Racematspaltung der α -alkylierten Carbonsäure (\pm)-32

Die bisherigen Versuche, das C4- oder C5-Sterozentrum stereoselektiv einzuführen, führten nicht zu den gewünschten enantiomerenreinen Bausteinen. Aus diesem Grund wurde als nächstes eine Racematspaltung der α -alkylierten Carbonsäure (\pm)-**32** geplant, um nach der Racematspaltung die Synthese mit einem C4-enantiomerenreinen Baustein **32** fortzusetzen.

Zwei der gängigsten Methoden zur Racematspaltung chiraler Carbonsäuren sind die enzymatische Spaltung der Carbonsäureester/-amide mit Hydrolasen^[65], sowie die Racematspaltung durch Umsetzen der Carbonsäuren mit chiralen Basen zu trennbaren Diastereomerengemischen^[66].

Setzt man das Racemat eines chiralen Esters oder Amids mit einer geeigneten Hydrolase um, wird in der Regel ein Enantiomer des Esters oder Amids schneller zur Säure gespalten als das andere Enantiomer.^[65] Bricht man die Reaktion frühzeitig ab, so läßt sich das Reaktionsprodukt enantiomerenrein isolieren. Ein später Abbruch der Reaktion macht das enantiomerenreine Edukt zugänglich. Diesem Verfahren muß in der Regel das Screening nach einer geeigneten Hydrolase und der Reaktionskinetik vorausgehen.

Ein weiteres Verfahren zur Racematspaltung beruht auf der Bildung von Diastereomeren aus einem Racemat. Bei Bildung eines trennbaren Diastereomerenpaares mit chiralen Hilfsstoffen macht man sich die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Diastereomeren (Kristallisationsverhalten, Siedepunkt, R_F -Wert) zur Racematspaltung zunutze.^[66] Nach erfolgter Trennung wird die Säure meist sauer vom Hilfsstoff abgespalten, was bei der Anwendung auf (\pm)-**32** problematisch wäre, da der C3-Enolether hydrolyseempfindlich ist.

Aus diesem Grund wurde für die Racematspaltung von (\pm)-**32** auf ein Trennverfahren zurückgegriffen, das sich die Diastereomerenbildung aus der racemischen Carbonsäure und einem chiralen Oxazolidinon zunutze macht. Chirale Oxazolidinone werden auch als Auxiliare bei der enantioselektiven Alkylierung und asymmetrischen Aldoladdition nach EVANS verwendet. Der große Vorteil der Racematspaltung unter Verwendung von chiralen Oxazolidinonen ist nicht nur in der unproblematischen Umsetzung der Säure zum diastereomeren Amid zu sehen, sondern auch in der großen Bandbreite an Derivatisierungsmöglichkeiten der Säure, die von einem solchen Amid aus möglich sind. Es kann nicht nur mit LiOOH in die Säure gespalten werden, sondern auch ohne Zwischenstufen zum Weinreb-Amid, zu Alkoholen oder Estern umgesetzt werden (s. Abb. 42).

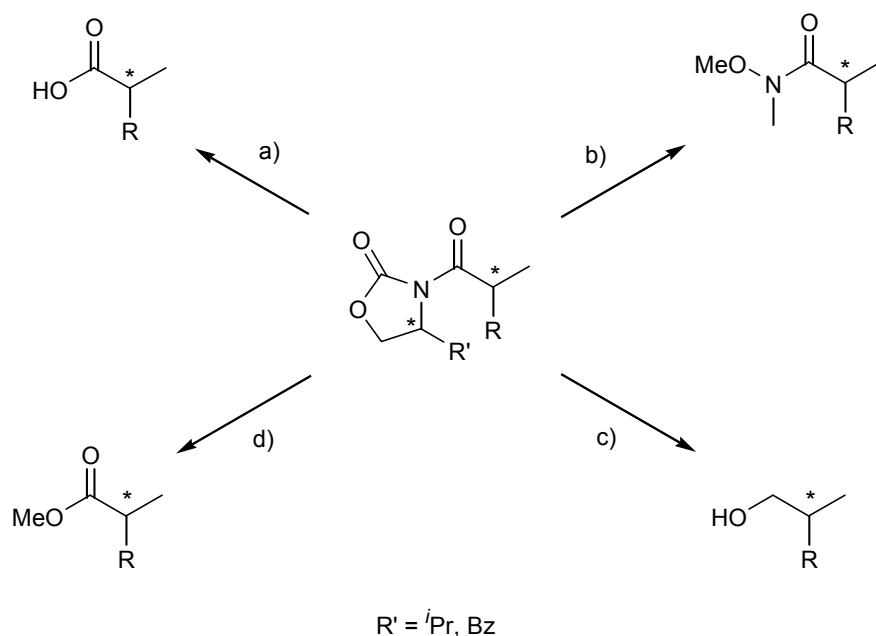


Abb. 42 Mögliche Reaktionen zur Derivatisierung von EVANS-Amiden
a) LiOOH b) AlMe₃, MeONHMe•HCl c) NaBH₄ d) NaOMe

Eine Problematik bei der Racematspaltung mit EVANS-Auxiliaren ist die relativ aufwendige Synthese größerer Mengen klassischer enantiomerenreiner EVANS-Auxiliare wie z.B. (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propio-

nyl-2-oxazolidinon. Ausgangsstoffe hierfür sind meist enantiomerenreine 1,2-Aminoalkohole, und in vielen Fällen müssen toxische Reagenzien wie Phosgen verwendet werden.^[67] LÜTZEN ET. AL. veröffentlichten 1995 neue Oxazolidin-2-on-Derivate aus dem "*chiral pool*" und beschrieben ihre Anwendung bei der Racematspaltung chiraler Carbonsäuren über die Diastereomerentrennung intermediärer EVANS-Amide.^[68] Ausgehend von D-Xylose konnten auf einfache Weise größere Mengen des Oxazolidin-2-on-Derivats **50** hergestellt werden. Zunächst wurde D-Xylose in einer mit Ammoniumchlorid gepufferten wässrigen Lösung mit Kaliumcyanat zum Glyco-oxazolidin-2-on **49** und anschließend durch Einführung einer Isopropyliden-Schutzgruppe zum Oxazolidin-2-on-Derivat **50** der D-Xylose umgesetzt (s. Abb. 43). Die Gesamtausbeute dieser Reaktionsschritte betrug auf D-Xylose bezogen 75%.^[68,69] Die Synthese kann im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden.

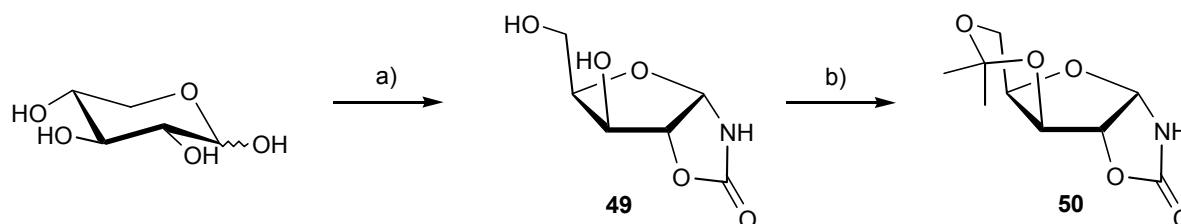


Abb. 43 Synthese des Oxazolidin-2-ons **50** aus D-Xylose

a) KOCN, NH_4Cl (aq.), 60°C , 6 h. b) Aceton, konz. H_2SO_4 , RT, 15 h. Gesamt: 75%.

Das Oxazolidin-2-on **50** kann nun mit $^n\text{BuLi}$ lithiiert und mit der racemischen, aktivierten Säure umgesetzt werden. LÜTZEN ET AL.^[68] verwendeten hierbei Säurechloride. In dieser Arbeit wurde jedoch das unsymmetrische Anhydrid zur Amidbildung eingesetzt.^[70]

Das D-Xylofurano-oxazolidin-2-on **50** wurde bei -78°C in THF mit $^n\text{BuLi}$ lithiiert und *via cannula* zu einer auf -78°C gekühlten Lösung des unsymmetrischen Anhydrids aus (\pm)-**32**/Trimethylacetylchlorid/Triethylamin gegeben (s. Abb. 44). Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -78°C und zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit NH_4Cl -Lösung gequenchet und extraktiv aufgearbeitet. Man erhielt das rohe Diastereomerengemisch des EVANS-Amids als oranges Öl.

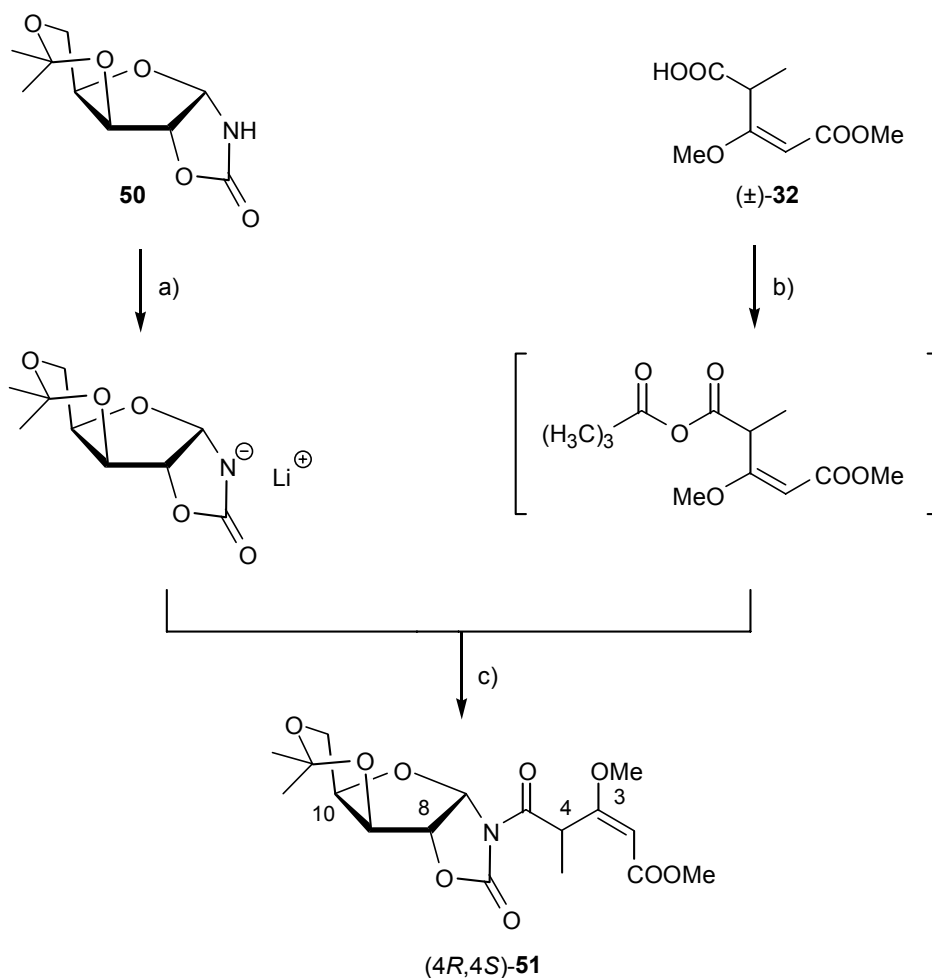


Abb. 44 Umsetzung von (±)-**32** und D-Xylofuran-oxazolidin-2-on **50** zum EVANS-Amid **51**
 a) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , 30 min. b) $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$, Et_3N , THF, 0°C bis RT, 100 min. c) -78°C , 60 min., 2 h, RT, 82%.

Aus dem rohen Diastereomerengemisch kristallisierte ein Diastereomer bereits aus Essigester/Petrolether in 35% Ausbeute aus. Dem kristallisierenden Diastereomer konnte mittels einer Röntgenstrukturanalyse die (4*R*)-Konfiguration zugeordnet werden (s. Abb. 45).

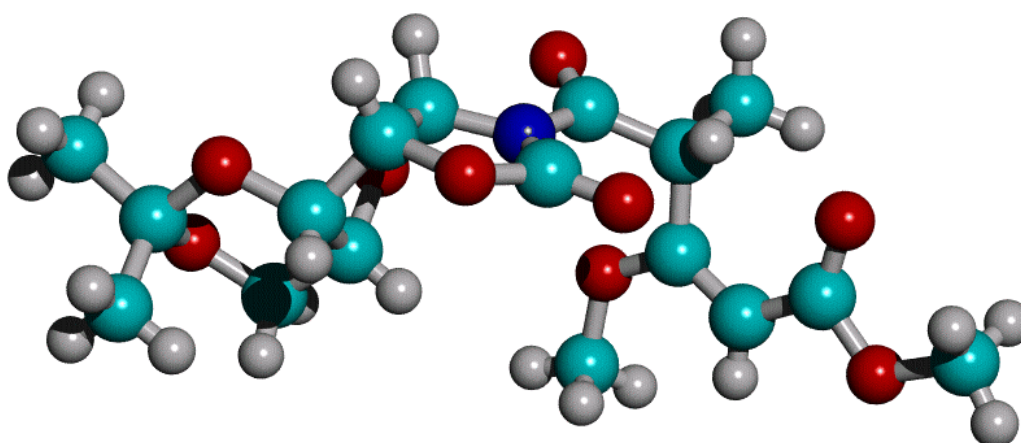


Abb. 45 Kristallstruktur von (4*R*)-**51**

Das (4*S*)-Diastereomer von **51** konnte durch Säulenchromatographie der eingengten Mutterlauge (Kieselgel, MTBE:PE 65:35) diastereomerenrein erhalten werden. Es ließ sich nicht zur Kristallisation bringen, sondern ist ein zähes Öl.

Die ^1H -NMR-Daten lassen aufgrund der deutlich unterschiedlichen chemischen Verschiebungen die Feststellung der Diastereomerenreinheit eindeutig zu (s. Tabelle 2).

Tabelle 2 Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von **51**

	(4 <i>R</i>)- 51	(4 <i>S</i>)- 51
3-OCH ₃	3.66, s	3.64, s
H4	5.42, q, $J = 7.1$ Hz	5.40, q, $J = 7.1$ Hz
H8	4.81, dd, $J = 5.5$ Hz, 0 Hz	4.83, dd, $J = 5.1$ Hz, 0 Hz
H10	3.95, m	3.87, m

Nach erfolgreicher Diastereomerentrennung wurde **51** in zwei Varianten weiter umgesetzt (s. Abb. 46): Durch Behandlung des EVANS-Amids **51** mit 2.5 M KOH in THF konnte in 83% Ausbeute die enantiomerenreine Säure (4*R*)-**32** bzw. (4*S*)-**32** freigesetzt werden. Die Drehwerte wurden nach Veresterung mit Diazomethan zu (4*R*)-**31** bzw. (4*S*)-**31** und PSC bestimmt.

Die Umsetzung des EVANS-Amids **51** mit NaBH₄ in einem THF/H₂O-Gemisch^[71] führte in 98% Ausbeute zu den enantiomerenreinen Alkoholen (4*R*)-**46** und (4*S*)-**46**. Bei dieser Reaktion verliert das C5-Kohlenstoffatom die höchste Priorität nach den CIP-Regeln. Darum erhält man aus (4*R*)-**51** den (4*S*)-**46**-Alkohol und aus (4*S*)-**51** den (4*R*)-**46**-Alkohol.

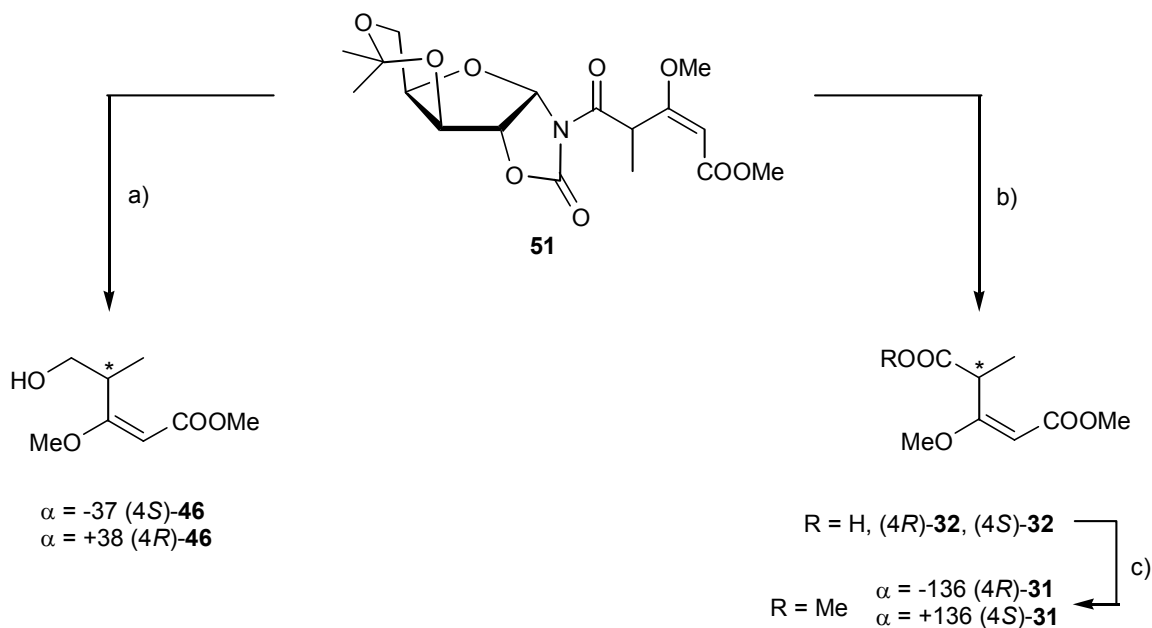


Abb. 46 Abspaltung des EVANS-Auxiliars von **51** zum Alkohol **46** bzw. der Carbonsäure **32**
 a) NaBH₄, THF/H₂O, 0°C, 60 min., 98%. b) 2.5M KOH, THF, 60 min., RT, 83%. c) CH₂N₂, Ether, 10 min., RT, 82%.

Der enantiomerenreine Alkohol **46** und die enantiomerenreine Säure **32** aus der Auxiliarabspaltung sollen im weiteren Verlauf zur Synthese von stereoisomerenreinem Melithiazol C-Methoxim verwendet werden (s. Kapitel 5).

4.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden unterschiedliche Methoden zur Einführung der C4- und C5-Stereozentren untersucht. Erfolgreich war die CBS-Reduktion von **36**: Die Produkte waren stark Enantiomeren-angereicherte Alkohole mit hohen *op*-Werten von 81% bzw. 94%.

Die racemische Carbonsäure (\pm)-**32** konnte durch Bildung eines diastereomergemischten Amids mit einem EVANS-Auxiliar aus dem "chiral pool" und anschließender Diastereomerentrennung einer Racematspaltung unterworfen werden. Nach Abspaltung des Auxiliars mit zwei verschiedenen Methoden konnte die enantiomerenreine Carbonsäure **32** und der enantiomerenreine Alkohol **46** erhalten werden.

5 Synthesen von Melithiazol C-Methoxim mit enantiomerenreinen C1-C5-Bausteinen **46** und **32**

5.1 Synthese von Melithiazol C-Methoxim mit (4*R*)-**32**: Die HECK-Kupplung

In Kapitel 4 wurde beschrieben, wie die α -alkylierte Carbonsäure **32** enantiomerenrein aus der Racematspaltung über das Xylose-EVANS-Derivat **51** zugänglich wurde. Nach Bildung des unsymmetrischen Anhydrids von (4*R*)-**32** und Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid konnte das Enon (4*R*)-**27** analog (\pm)-**27** in Kapitel 3 synthetisiert werden (s. Abb. 47). Geplant war, das so gewonnene Enon (4*R*)-**27** in einer HECK-Reaktion, wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, zum C5-Ketomelithiazol C-Methoxim (4*R*)-**37** umzusetzen. Das enantiomerenreine HECK-Produkt (4*R*)-**37** (bzw. analog (4*S*)-**37**) hätte nach Reduktion mit NaBH₄ ein trennbares Diastereomerengemisch ergeben und so den Weg zu allen vier möglichen Stereoisomeren freigemacht.

Bei Umsetzen von (4*R*)-**27** mit dem 4-Bromthiazolbaustein **35** konnte wie erwartet das HECK-Produkt **37** isoliert werden, das jedoch keinerlei optische Aktivität aufwies (s. Abb. 47).

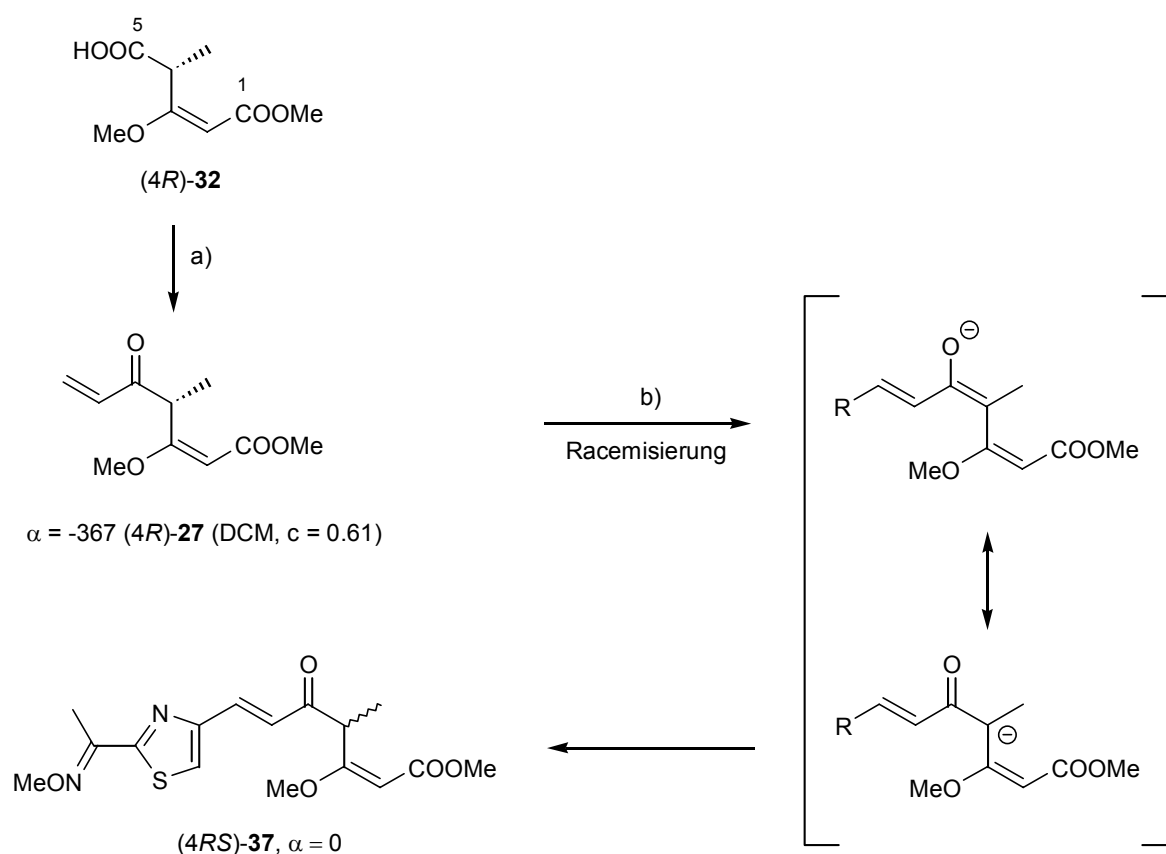


Abb. 47 Synthese von (4*R*)-**27**, HECK-Synthese zu (4*RS*)-**37** unter Verlust der optischen Aktivität

a) (CH₃)₃COCl, Et₃N, Vinylmagnesiumbromid. b) **35**, Tri-*o*-Tolylphosphin, Et₃N, Pd(II)-Acetat, 140°C, DMF, 70 min.

Der Verlust der optischen Aktivität am C4-Stereozentrum ist auf die drastischen Reaktionsbedingungen der HECK-Kupplung zurückzuführen. Bei der Umsetzung wird zur Regeneration des Katalysators Triethylamin zugesetzt (vgl. Kapitel 3). Offenbar enolisiert das Keton bei Erhitzen mit Triethylamin über das C4-Proton (s. Abb. 47), wobei die optische Aktivität verloren geht. Auch die Veränderung der HECK-Bedingungen (NaHCO_3 , $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ statt Triethylamin) ergab nur racemische Produkte.

NOKAMI ET. AL.^[72] stellten 1998 veränderte, sogenannte JEFFEREY-Bedingungen^[73] vor, die es erlaubten, optisch aktive, α,β -ungesättigte Silylether palladiumkatalysiert mit Bromarylen zu kuppeln. Dies schien eine Möglichkeit, das Enon (**4R**)-**27** dennoch zur Synthese enantiomerenreinen Melithiazol C-Methoxims nutzen zu können. Um die Durchführbarkeit einer solchen Methodik zu testen, wurde zunächst racemisches Enon **27** unter LUCHE-Bedingungen mit $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ in MeOH reduziert.^[48] Der Allylalkohol **52** wurde in 66% Ausbeute erhalten (s. Abb. 48). Um eine baseninduzierte Lactonisierung (siehe Kapitel 3) bei der palladiumkatalysierten Kupplung zu vermeiden, wurde der Allylalkohol **52** als TBDMS-Ether **54** geschützt. Der Versuch zur direkten Umsetzung des Allylalkohols zum Methylether nach PURDIE^[24,25] oder auch mit *p*-TSA/Trimethylorthoformiat^[74] führte nur zum Lactonisierungsprodukt **53**. Offenbar nimmt die Lactonisierungsneigung mit abnehmender sterischer Hinderung durch den Substituenten am C7-Kohlenstoffatom zu.

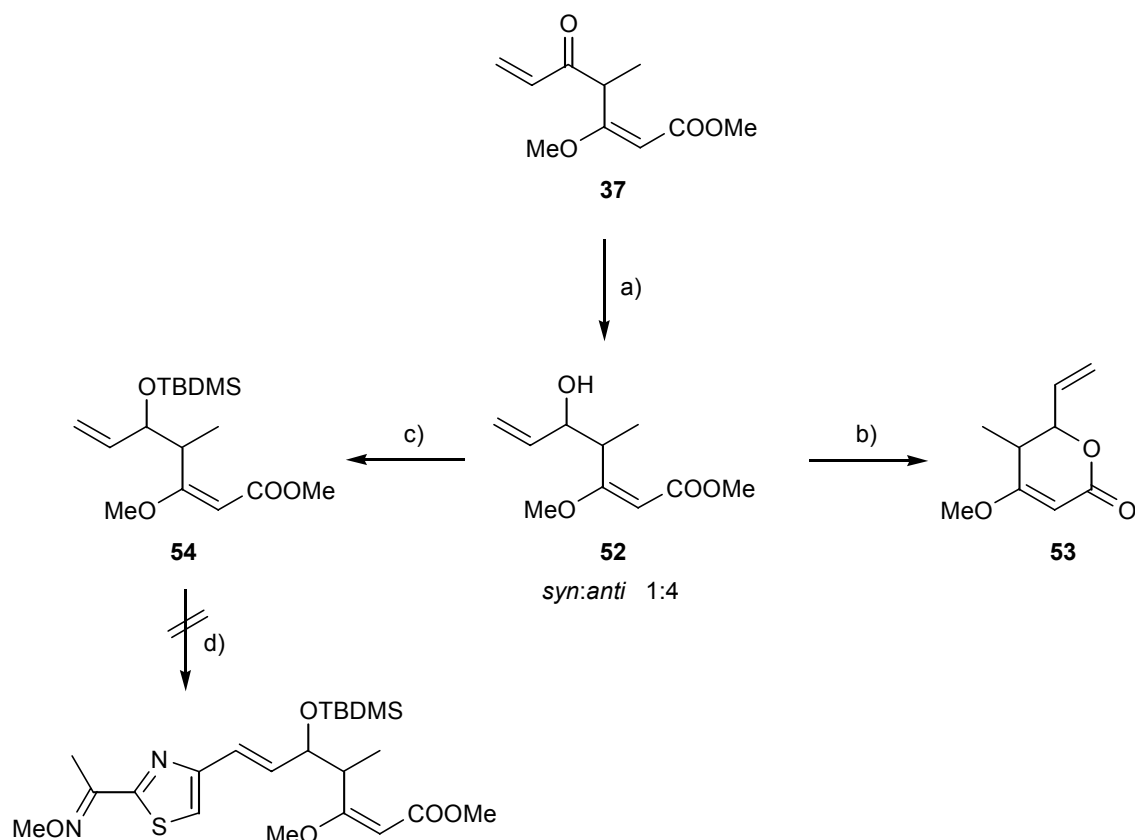


Abb. 48 Reduktion von **27** zum Allylalkohol **52**, Umsetzung zum Silylether, versuchte HECK-Kupplung mit **35**

a) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, RT, 10 min., 66%. b) Ag_2O , MeI, Ether oder $(\text{OCH}_3)_3\text{CH}$, *p*-TSA c) TBDMSCl, Imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 . d) **35**, Pd(II)-Acetat, $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$, K_2CO_3 , $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, 130°C , DMF.

Umsetzung des TBDMS-Allylethers **54** unter den Bedingungen von NOKAMI ET. AL.^[72] führten jedoch nicht zum Kupplungsprodukt, man beobachtete bei längerer Reaktionszeit nur Zersetzung der Edukte. Die Pläne zur Synthese von reinen Stereoisomeren von Melithiazol C-Methoxim, ausgehend von enantiomerenreiner Carbonsäure **32** über eine HECK-Reaktion, wurden daher aufgegeben.

5.2 Die Melithiazol C-Methoxim-Synthese mit (4*R*)/(4*S*)-**46**: Die STILLE-Kupplung

5.2.1 Mechanistische Übersicht

Die STILLE-Kupplung ist die mildeste der palladiumkatalysierten C,C-Verknüpfungen: Außer den beiden Kupplungspartnern bedarf es nur einer katalytischen Menge an Palladiumkatalysator und keines weiteren Additivs (wie z.B. Basenzusätze). Außerdem reagieren die Komponenten oft schon bei Raumtemperatur miteinander. Dies macht die STILLE-Kupplung zu einer äußerst attraktiven Reaktion zur C,C-Bindungsbildung, insbesondere bei Naturstoffsynthesen (z.B. Rapamycin^[75]), da unter den milden Reaktionsbedingungen vorhandene empfindliche Gruppen oft erhalten bleiben. Die im Kapitel 5.1 aufgetreten Probleme mit der Racemisierung bereits vorhandener Stereozentren unter HECK-Bedingungen (Basenzusatz, hohe Temperatur) schienen durch Anwendung der STILLE-Kupplung zur C7,C8-Verknüpfung lösbar.

Prinzipiell handelt es sich bei der STILLE-Kupplung um die Umsetzung einer Organozinnverbindung mit einem Kohlenstoffelektrophil. Die Organozinnverbindungen können sowohl Alkyl- als auch Aryl/Alkenylreste übertragen. Das Kohlenstoffelektrophil ist mit einer Halogen- oder Triflatabgangsgruppe substituiert, wobei Iodide und Triflate die höchste Reaktivität aufweisen. In der Regel wird die STILLE-Kupplung für die Knüpfung von sp²-sp²-Bindungen verwendet. Vinylgruppen werden hierbei unter Retention der Olefingeometrie übertragen. Es handelt sich bei der STILLE-Kupplung ähnlich wie bei der HECK-Kupplung um eine katalytische Reaktion, deren Verlauf in Abb. 49 dargestellt ist:

Ausgehend vom Pd(II)-Komplex Pd(CH₃CN)₂Cl₂ wird zunächst durch Reduktion **i** mit einem Überschuß Stannan ArSnⁿBu₃ ein Pd(0)-Komplex **A** generiert. Im nächsten Schritt **ii** addiert das Kohlenstoffelektrophil R'X oxidativ an den Katalysator. Zugegebenes Arylstannan ArSnⁿBu₃ bewirkt eine Transmetallierung **iii**, es entsteht ein Pd(II)-Komplex **C**, in dem die zu verknüpfenden Reste des Aryls ArSnⁿBu₃ und des Kohlenstoffelektrophils R'X bereits enthalten sind. Die Verwendung von Donor-Lösungsmitteln wie DMF unterstützt dies, da sie Komplexe mit dem austretenden XSnⁿBu₃ eingehen können. Im letzten Schritt **iv** eliminiert das Kupplungsprodukt ArR' reduktiv, wodurch auch der Katalysator wieder als Pd(0)-Komplex **A** zur Verfügung steht.

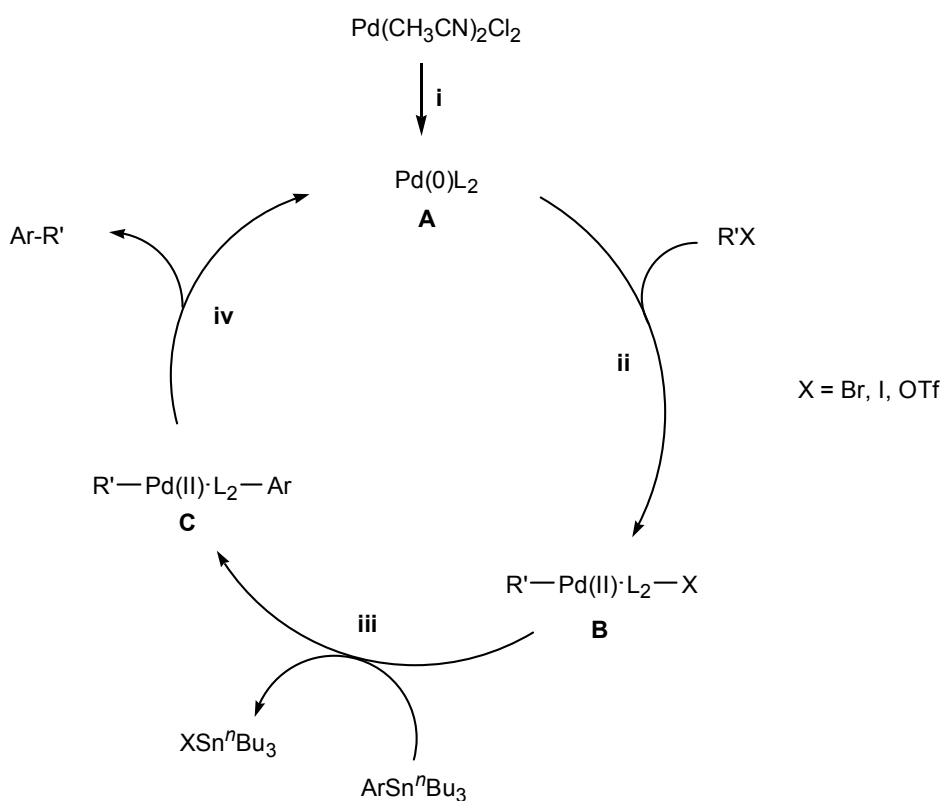


Abb. 49 Mechanismus der STILLE-Kupplung mit $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ als Katalysator

5.2.2 Vorüberlegungen und Retrosynthese

Für die Synthese von Melithiazol C-Methoxim über eine STILLE-Kupplung wurde der Retrosyntheseschnitt durch die C7,C8-Bindung gelegt (s. Abb. 50).

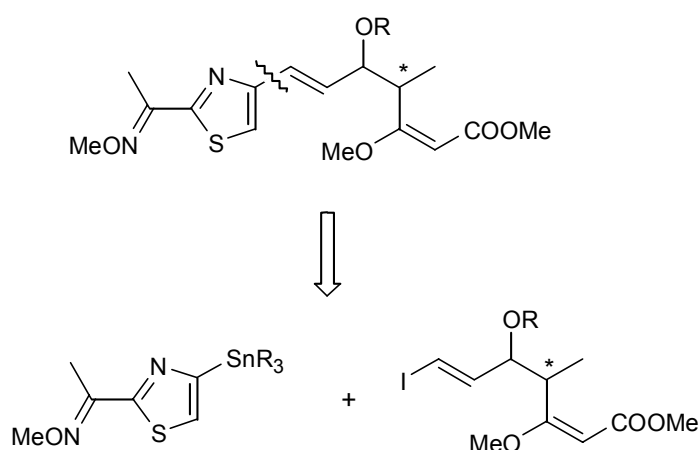


Abb. 50 Retrosynthese von Melithiazol C-Methoxim über eine STILLE-Kupplung

Das aus der Retrosynthese resultierende Vinyljodid sollte durch GRIGNARD-Reaktion des aus dem Alkohol **46** durch Oxidation zugänglichen Aldehyds **47** mit Trimethylsilylmagnesiumbromid und anschließender Ioddesilylierung mit *N*-Iodsuccinimid zugänglich sein. 4-Stannylthiazole und ihre Synthesepri-

zipien sind mittlerweile in breiter Vielfalt aus den Veröffentlichungen von NICOLAOU ET AL.^[76] bekannt und können ausgehend von ihren analogen Bromthiazolen dargestellt werden.

5.2.3 Synthese des Vinyliodids **57**

Nach Diastereomerentrennung des EVANS-Amids **51** konnte eine direkte Abspaltung des EVANS-Auxiliars mit NaBH₄ zum chiralen Alkohol **46** erfolgen (s. Kapitel 4). Der entstehende enantiomerenreine primäre Alkohol **46** ließ sich mit dem DESS-MARTIN-Periodinan^[64] quantitativ zum Aldehyd **47** oxidieren (s. Abb. 51). Dieser wurde ohne weitere Reinigung in einer GRIGNARD-Reaktion bei -78°C mit Trimethylsilylmagnesiumbromid umgesetzt.^[77] Der erhaltene sekundäre Alkohol **55** entstand mit einer *syn/anti*-Diastereoselektivität von 1:4 und in einer Ausbeute von 37%. Das Diastereomerenverhältnis ist aufgrund der Integrale z.B. der H4- und H5-Signale im ¹H-NMR-Spektrum bestimmbar. Die vicinale Kopplungskonstante des H4-Wasserstoffatoms ist im *anti*-Alkohol **55** deutlich geringer als im *syn*-Alkohol (s. Tabelle 3).

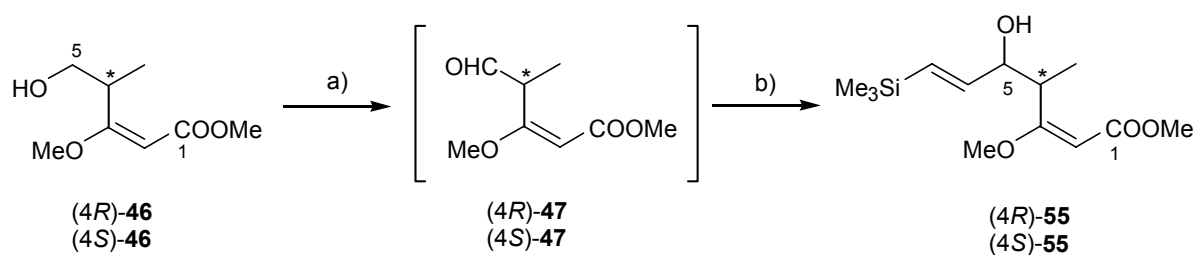


Abb. 51 Oxidation von **46** zu **47**, Umsetzung mit Trimethylsilylmagnesiumbromid
a) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 60 min., quant. b) 2-Bromvinyltrimethylsilan, Mg, THF, -78°C, 3 h, 37%.

Tabelle 3 Ausgewählte ¹H-NMR-Daten der Diastereomere von **55**

	<i>anti</i> - 55	<i>syn</i> - 55
H2	5.05, s	5.09, s
3-OCH ₃	3.61, s	3.64, s
H4	4.04, dq, <i>J</i> = 5.0 Hz, 7.0 Hz	3.93, dq, <i>J</i> = 8.1 Hz, 6.9 Hz
4-CH ₃	1.08, d, <i>J</i> = 7.0 Hz	1.06, d, <i>J</i> = 6.8 Hz
H5	4.23, m	4.02, m

Die bei der GRIGNARD-Reaktion beobachtete Diastereoselektivität läßt sich, wie bei der LUCHE-Reduktion von **37** und **36** (s. Kapitel 3.5), durch Chelatkontrolle während des nucleophilen Angriffs der GRIGNARD-Verbindung an das C5-Kohlenstoffatom von **47** erklären (s. Abb. 52). Der *dv*-Wert für Reduktion von **37** bzw. **36** und der GRIGNARD-Addition an **47** ist sogar identisch (*syn:anti* 1:4). Als Übergangszu-

stand kann bei der Addition von Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid an **47** wiederum ein sechsgliedriger Chelatring angenommen werden, der Carbonylsauerstoff, Alkoxy-Sauerstoff und Magnesium einschließt. Der Angriff des Nucleophils von der weniger gehinderten Seite des Chelatrings führt, wie auch bei der Reduktion von **37** und **36**, zum *anti*-Alkohol **55**. Chelatkontrollierte Diastereoselektivität bei nucleophilen Angriffen, insbesondere GRIGNARD-Reaktionen, auf β -Alkoxy-Aldehyde ist literaturbekannt.^[78] Für die Definition der Stereozentren für die Produkte und Edukte der Reaktionen in Abb. 51 und Abb. 52 nach den CIP-Regeln muß beachtet werden, daß im Aldehyd **47** das C5-Kohlenstoffatom eine höhere Priorität besitzt als im Edukt **46** und Produkt **55**. Aus (*4R*)-**46** wird durch Oxidation daher zunächst (*4S*)-**47**; nach Addition des GRIGNARD-Reagenzes erhält man wiederum (*4R*)-**55**.

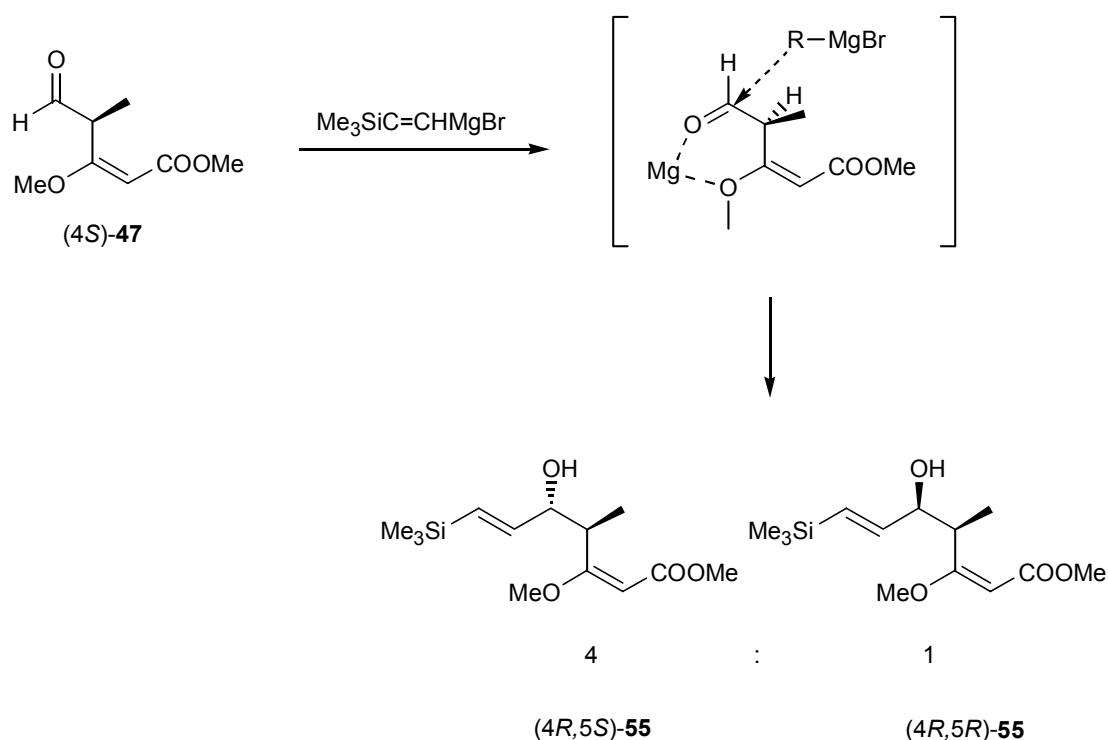
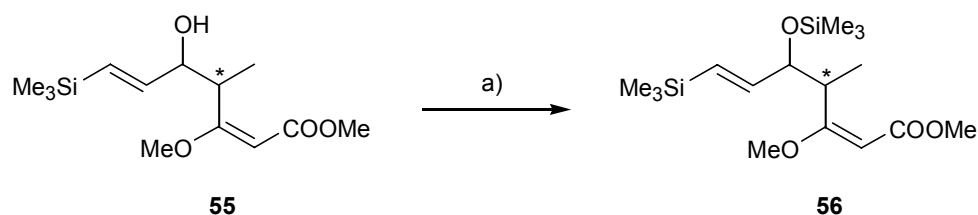


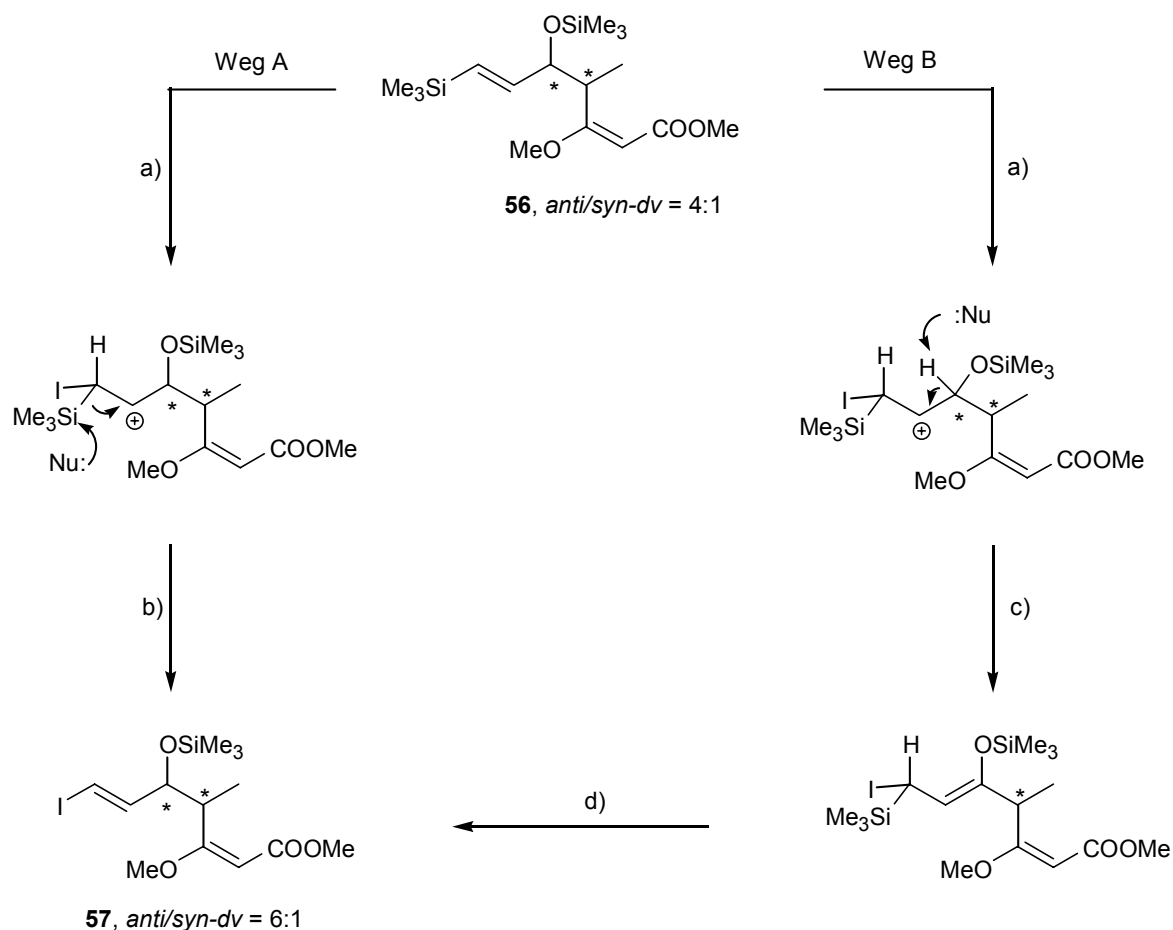
Abb. 52 Angenommene Chelatbildung und beobachtete Diastereoselektivität bei der GRIGNARD-Addition von Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid an (*4S*)-**47** [für (*4R*)-**47** analog]

Die Diastereomeren von **55** lassen sich zwar säulenchromatographisch trennen, wurden aber zunächst weiter als Gemisch umgesetzt, um eine Verdopplung der nachfolgenden Reaktionsschritte zu vermeiden.

Da in der weiteren Synthese *N*-Iodsuccinimid als Reagenz eingesetzt werden sollte, mußte der Alkohol **55** geschützt werden, um eine Oxidation der Hydroxylgruppe in **55** durch das *N*-Iodsuccinimid zu verhindern.^[79] Aufgrund der vergleichsweise leichten Abspaltbarkeit der TMS-Schutzgruppe wurde **55** mit TMS-Triflat und 2,6-Lutidin in den Trimethylsilylether **56** überführt (s. Abb. 53), die Ausbeute betrug nach Säulenchromatographie 81%.

**Abb. 53** Umsetzung des Alkohols **55** in den Trimethylsilylether **56**a) TMS-Triflat, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0°C, 30 min., 81%.

Die Ioddesilylierung von Vinylsilanen kann mit *N*-Iodsuccinimid unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.^[80] Elektrophiles Iod aus *N*-Iodsuccinimid addiert hierbei zunächst an die Doppelbindung des Vinylsilans **56** (s. Abb. 54). Unter Einwirkung des Succinat-Nucleophils wird daraufhin die TMS-Gruppe eliminiert. Das Produkt **57**, das in 82% Ausbeute erhalten wurde, besitzt ein *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis von 1:6.

**Abb. 54** Ioddesilylierung von **56** durch Umsetzung mit *N*-Iodsuccinimid unter teilweiser C5-Epimerisierung

a) *N*-Iodsuccinimid, CH₃CN, 2 d, RT, 82%. b) Angriff des Succinat-Nucleophils an die TMS-Gruppe, Produktbildung unter C5-Stereorentention. c) Angriff des Succinat-Nucleophils an das C5-Proton, Bildung eines Silylenolethers. d) Protodesilylierung zu **57** unter teilweiser Epimerisierung des C5-Stereozentrums.

Das im Vergleich zum Edukt **56** veränderte Diastereomerenverhältnis kann durch eine teilweise Epimerisierung am C5-Kohlenstoffatom erklärt werden (s. Abb. 54), wie sie auch bei anderen Reaktionen dieser Art beobachtet wurde.^[80] Es wird vermutet, daß die Eliminierung der TMS-Gruppe auf zwei unterschiedlichen Wegen verlaufen kann: Bei Reaktionsverlauf über Weg A greift das Succinat-Nucleophil direkt an der Trimethylsilylgruppe an und das Produkt **57** bildet sich unter Retention der C5-Stereochemie. Verläuft die Reaktion über Weg B, so wird durch Angriff des Succinat-Anions zunächst ein Silylenolether gebildet, der dann in einem konjugierten Schritt protodesilyliert wird. Durch die Bildung des Silylenolethers wird das C5-Stereozentrum teilweise epimerisiert. Das Diastereomergemisch von **57** ließ sich säulenchromatographisch nicht trennen und wurde in den folgenden Reaktionen als Gemisch eingesetzt.

5.2.4 Synthese des Thiazol-Stannyls **58**

NICOLAOU ET AL. stellten im Rahmen ihrer Epothilon- und Epothilonanalog-Synthesen eine Fülle von Heteroarylstannylen zur anschließenden STILLE-Kupplung her.^[76] Die beiden häufigsten Methoden zur Synthese der benötigten Heterostannyle sind die Umsetzung eines Heteroaryl bromids mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Hexamethyldizinn zum Heteroaryltrimethylstannyl sowie die Lithiierung des Heteroaryl bromids durch $^n\text{BuLi}$ und anschließender Stannylierung mit Tributylzinnchlorid.

Analog wurde hier das 4-Brom-2-(1-methoxyiminoethyl)thiazol (**35**) bei -78°C mit $^n\text{BuLi}$ lithiiert und anschließend mit Tributylzinnchlorid zum 2-(1-Methoxyiminoethyl)-4-tributylzinnthiazol (**58**) umgesetzt (s. Abb. 55). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das 4-Stannylthiazol **58** in 89% Ausbeute.

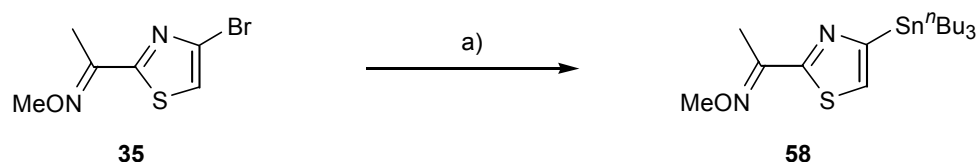


Abb. 55 Stannylierung von **35** zu **58**

a) $^n\text{BuLi}$, $\text{Sn}^t\text{Bu}_3\text{Cl}$, Ether, -78°C bis RT, 100 min., 89%.

5.2.5 STILLE-Kupplung, Schutzgruppenabspaltung und Methylierung

Zur STILLE-Kupplung des 2-(1-Methoxyiminoethyl)-4-tributylzinnthiazol (**58**) mit dem Vinyljodid **57** wurden die Komponenten mit 0.4 Äquivalenten $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ in Dimethylformamid bei Raumtemperatur umgesetzt. Innerhalb von 48 Stunden war die Reaktion beendet (s. Abb. 56). Nach extraktiver Aufarbeitung wurde das Rohprodukt 10 Minuten bei 0°C mit 1N Salzsäure gerührt, um die TMS-Schutzgruppe abzuspalten. Letztendlich wurden insgesamt 63% des Alkohols **39** isoliert.; die Diastereomere konnten chromatographisch getrennt werden, wobei die Ausbeute von *syn*-**39** 9%, die Ausbeute von *anti*-**39** 54% beträgt.

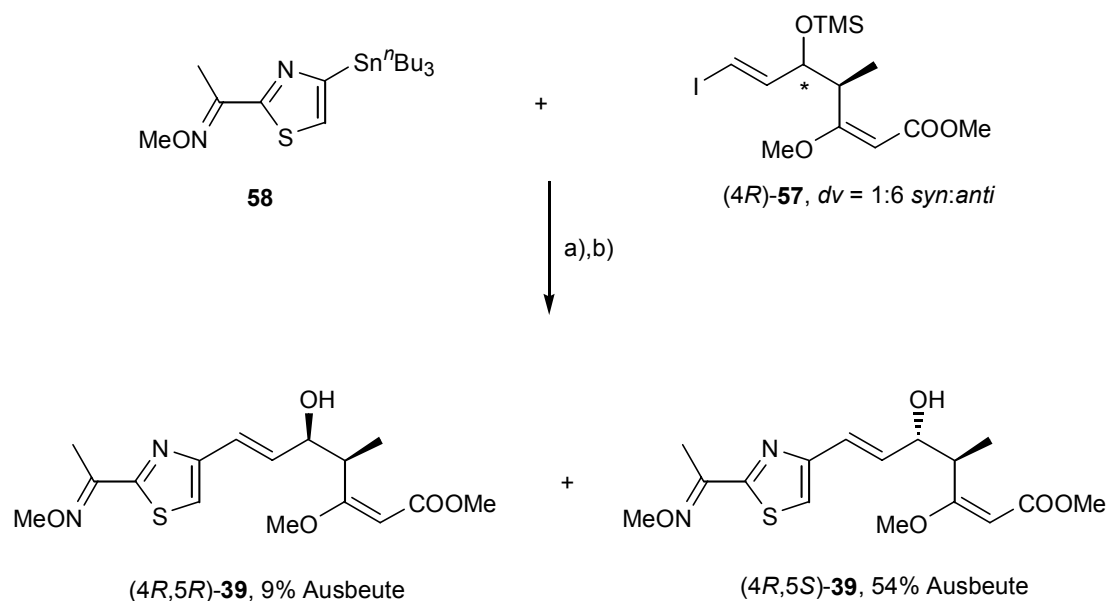


Abb. 56 STILLE-Kupplung von **58** mit (4*R*)-**57** [gilt analog für (4*S*)-**57**] und anschließende Schutzgruppenabspaltung
 a) Pd(CH₃CN)₂Cl₂, DMF, RT, 48h. b) 1N HCl, THF, 0°C, 30 min. Gesamtausbeute: 63%.

Bei der anschließenden Methylierung des Alkohols **39** unter PURDIE-Bedingungen^[24,25] wird eine Besonderheit deutlich: Bei der Methylierung des *anti*-Diastereomers von **39** beträgt das Verhältnis des erhaltenen Methylethers **5** im Verhältnis zum Lacton-Nebenprodukt **59** ca. 2.5 : 1 zugunsten des Methylether-Produkts. Bei der Methylierung des *syn*-Diastereomers von **39** beträgt das Verhältnis jedoch 1:2, in einem Fall sogar 1:5 zuungunsten des Methylethers **5** (s. Abb. 57) (das variable Ergebnis könnte auf eine Verunreinigung der Zwischenstufen durch Zinn-Nebenprodukte zurückzuführen sein). Die Lactonbildung ist demnach bei *syn*-**39** im Vergleich zu *anti*-**39** erheblich begünstigt. Offenbar erleichtert die *syn*-Konfiguration räumlich den nucleophilen Angriff des Alkoxyintermediats am C1-Carbonylkohlenstoffatom.

Mit der PURDIE-Methylierung ist die Totalsynthese aller vier Stereoisomere von **5** erfolgreich abgeschlossen.

Die Drehwerte der synthetisch dargestellten diastereomerenreinen (11*E*)-*anti*-Enantiomere von **5** ($\alpha_D^{20} = 158$ für (11*E*)-(4*R*,5*S*)-**5** und $\alpha_D^{20} = -158$ für (11*E*)-(4*S*,5*R*)-**5**) stehen in guter Übereinstimmung mit dem partialsynthetisch^[20] aus Myxothiazol A gewonnenen **5** ($\alpha_D^{20} = 160$ für das (11*E*)-**5**-Isomer und $\alpha_D^{20} = 147$ für das (11*Z*)-**5**-Isomer).

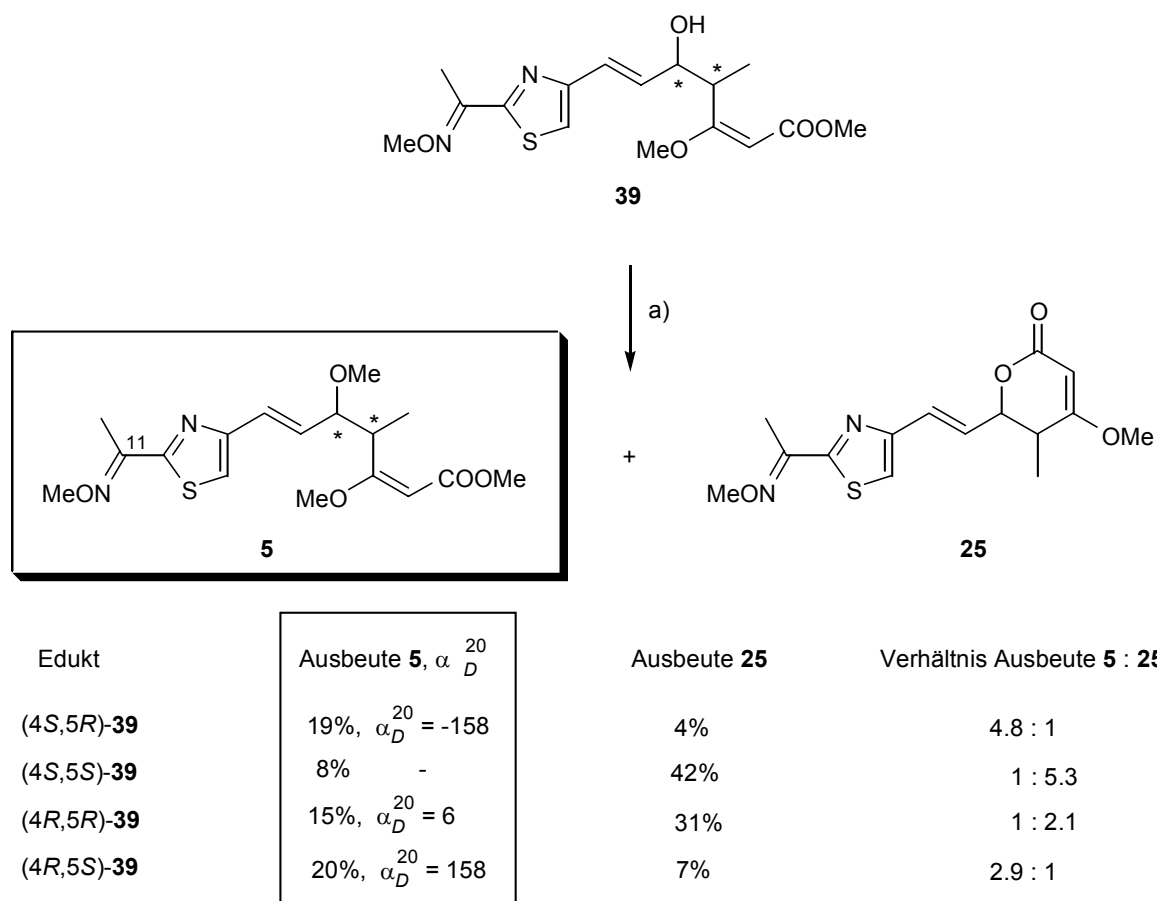
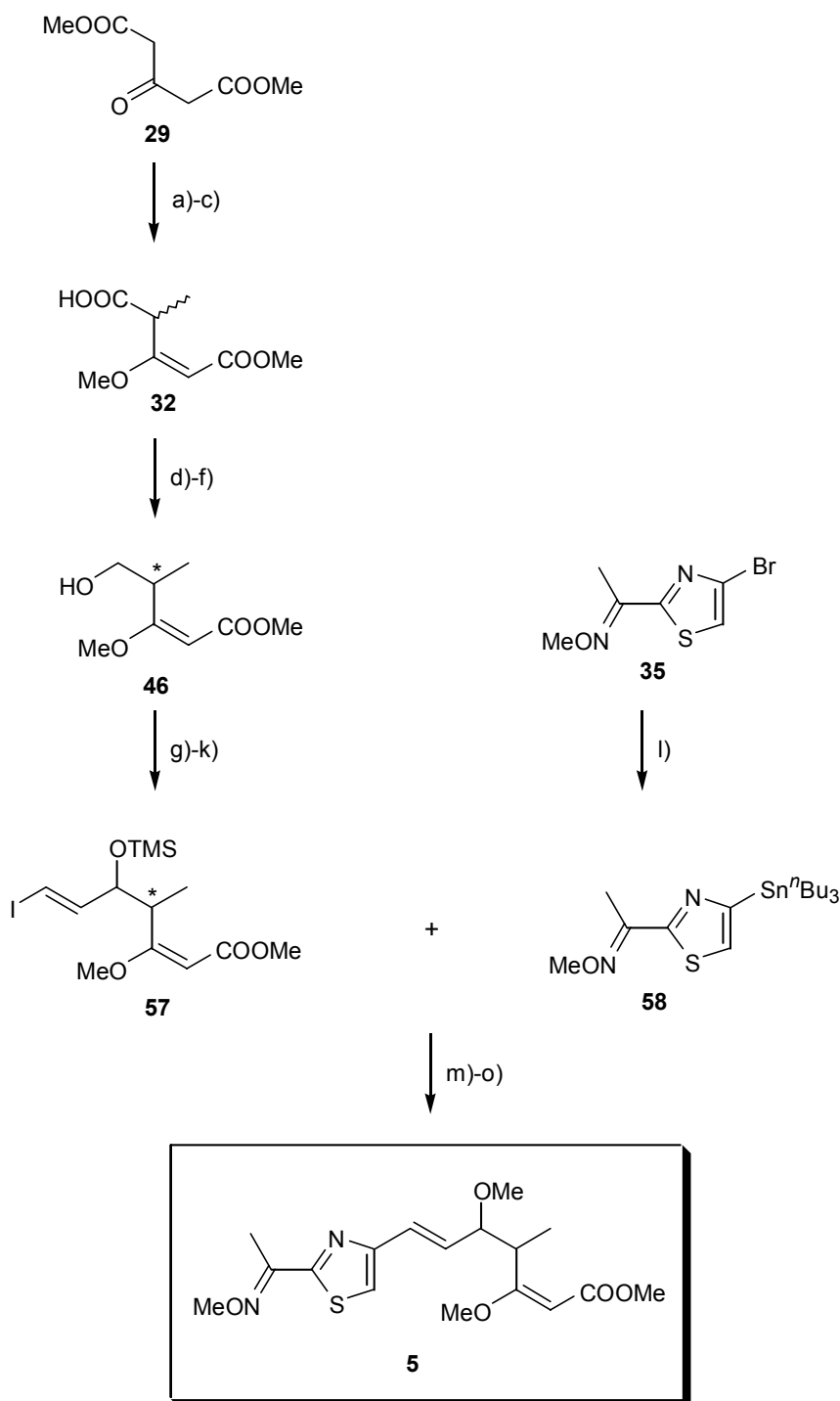


Abb. 57 Methylierung von stereoisomerenreinem Alkohol **39** zu **5**
 a) MeI, Ag₂O, Ether, 3 d, RT.

5.3 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wird die Totalsynthese aller vier C4,C5-Stereoisomeren von Melithiazol C-Methoxim (**5**) vorgestellt. Die Einführung der Stereozentren geschieht über eine Racematspaltung (C4) der Carbonsäurestufe **32** (s. Kapitel 4) und Diastereomerentrennung (C5). Die Darstellung des Vinyljodids **57** verläuft über eine GRIGNARD-Reaktion und weist eine Diastereoselektivität auf, die auf eine Chelatkontrolle zurückgeführt wird. Die C7,C8-Bindung wird über eine STILLE-Kupplung gebildet.

Die Gesamtausbeute dieser Synthese von Melithiazol C-Methoxim beträgt, ausgehend von **30** und **35**, 1.1% über 13 Stufen.

**Abb. 58**

Graphische Gesamtübersicht über die Synthese von **5** über eine STILLE-Kupplung

a) $(\text{OCH}_3)_3\text{CH}$, konz. H_2SO_4 , MeOH, RT, 15 h, 80%. b) $\text{NaN}(\text{Me}_3\text{Si})_2$, MeI, THF, 0°C bis RT, 2 h, 86%. c) aq. KOH, MeOH, 0°C bis RT, 1 h, 92%. d) Et_3N , $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$, THF, 0°C bis RT, dann $^n\text{BuLi}$, D-Xylofurano-oxazolidin-2-on **50**, -78°C bis RT, 3 h, 82%. e) Diastereomerentrennung (Kristallisation und Chromatographie) f) NaBH_4 , THF/ H_2O , 1 h, 0°C , 98% g) DESS-MARTIN-Periodinan, CH_2Cl_2 , 60 Min, 0°C , quant. h) 2-Bromvinyltrimethylsilan, Mg, THF, -78°C , 3 h, 37%. j) TMS-Triflat, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 30 min., 81%. k) N-Iodsuccinimid, CH_3CN , 48 h, RT, 82%. l) $^n\text{BuLi}$, $\text{Sn}^n\text{Bu}_3\text{Cl}$, Ether, -78°C bis RT, 100 min., 89%. m) $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, DMF, RT, 48 h. n) 1N HCl, 0°C , THF, 10 min., 63%. o) Ag_2O , MeI, Ether, RT, 3 d.

6 Synthese von Melithiazol C-Methoxim *via* Aldol-Reaktion

6.1 Vorüberlegungen und Retrosynthese

Die bisherigen Kapitel 3 und 5 stellten Melithiazol C-Methoxim-Synthesen unter sehr früher Einführung des β -Methoxyacrylat-Pharmakophors und Aufbau des Restmoleküls ausgehend vom C₅-Körper vor. Nachteilig hierbei ist vor allem die baseninduzierte Lactonisierung von C5-Hydroxylgruppen mit dem Pharmakophor und die Hydrolyseempfindlichkeit des C3-Enolethers im sauren Milieu. Durch die frühe Einführung des Pharmakophors muß man diesen Problemen während der ganzen Synthese Rechnung tragen.

Bei Betrachtung der Melithiazol C-Methoxim-Struktur fällt die C5-Methoxy-C4-Methyl-Teilstruktur auf, die retrosynthetisch eine typische Struktureinheit für einen Aufbau über eine Aldol-Reaktion darstellt (s. Abb. 59). Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Melithiazol C-Methoxim (**5**) ist ein Aufbau des Melithiazol C-Methoxim ausgehend vom linken Molekülteil, mit einer C4-C5-Aldol-Bindungsknüpfung als wichtigstem Schritt. Diese Planung ließe auch eine späte Einführung des Pharmakophors zu.

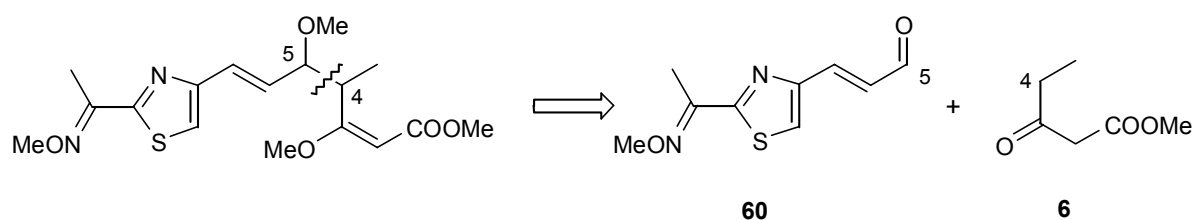


Abb. 59 Retrosynthese von Melithiazol C-Methoxim über eine Aldol-Addition

Thiazol-Bausteine wie **60** in Abb. 59 sind ähnlich aus Epothilon-Synthesen von NICOLAOU ET AL. bekannt.^[81] Der Reaktionspartner Methyl-3-oxopentanoat (**6**) steht nach Überführung in ein Dianion^[83] für die Aldolreaktion zur Verfügung. Die Bildung des β -Methoxyacrylat-Pharmakophors wird erst für die letzte Stufe geplant.

6.2 Synthese

4-Bromthiazole, die in 2-Position gegen Basen inerte Substituenten tragen, können am C4-Kohlenstoffatom lithiiert und durch Quenchen mit *N*-Formylmorpholin elektrophil formyliert werden.^[82] Auf diese Weise konnte auch **35** in 55% Ausbeute in den Carbaldehyd **62** umgewandelt werden (s. Abb. 60).

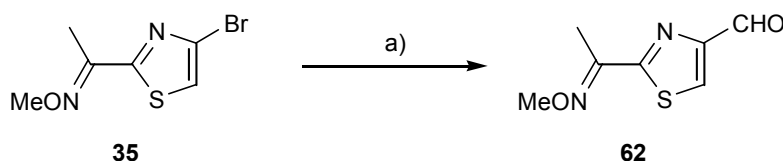


Abb. 60 Umsetzung von 4-Bromthiazol **35** zu 4-Carbaldehydthiazol **62**

a) ⁿBuLi, *N*-Formylmorpholin, Ether, -78°C bis RT, 3.5 h, 55%.

(Triphenylphosphoranylidene)acetaldehyd stellt ein stabiles Phosphor-Ylid dar, dessen Carbanion-Zentrum durch die Aldehydgruppe zusätzlich stabilisiert wird. Dieses Ylid kann daher aufgrund seiner Stabilität gelagert werden und ist kommerziell erhältlich. Die Umsetzung des 4-Carbaldehyds **62** mit (Triphenylphosphoranylidene)acetaldehyd führte erwartungsgemäß zum (*E*)- α,β -ungesättigten Aldehyd **60** (s. Abb. 61). Mesomeriestabilisierte Phosphor-Ylide bilden bei der WITTIG-Reaktion bevorzugt einen *trans*-Oxaphosphetanring, der nach [2+2]-Cycloreversion das *E*-konfigurierte Produkt bildet. Es wurde ausschließlich der (*E*)- α,β -ungesättigte Aldehyd **60** in 86% Ausbeute isoliert.

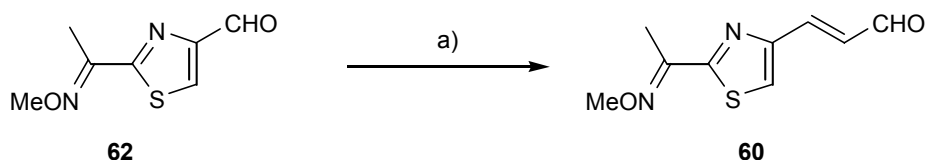


Abb. 61 Umsetzung von **62** mit (Triphenylphosphoranylidene)acetaldehyd zu **60**

a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$, CH_2Cl_2 , RT, 2d, 86%.

Der (*E*)- α,β -ungesättigte Aldehyd **60** ließ sich mit dem Lithium-Natrium-Dianion von Methyl-3-oxopentanoat (**6**) in 48% Ausbeute zum stereoisomeren β -Ketoester **63** umsetzen (s. Abb. 62).^[83]

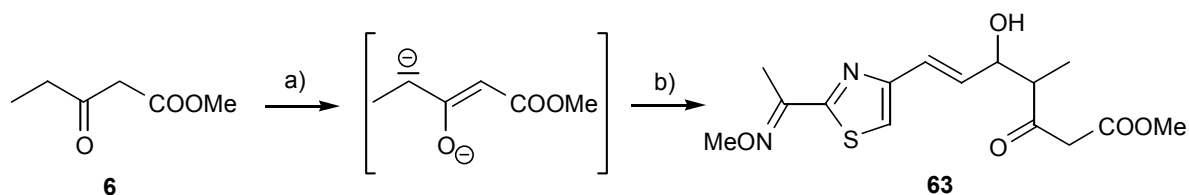
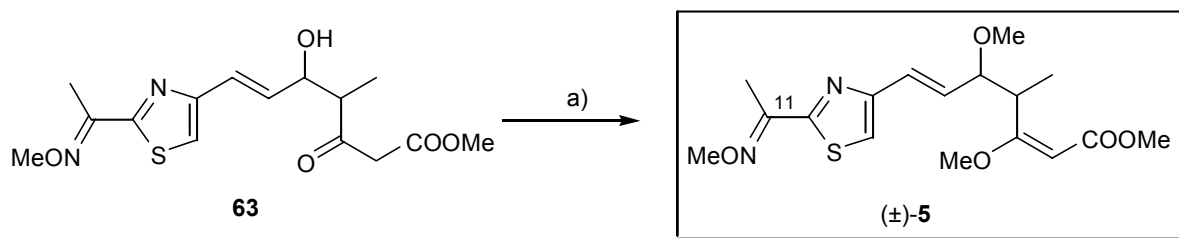


Abb. 62 Bildung des Dianons von Methyl-3-oxopentanoat **6**, Umsetzung mit **60**

a) NaH, $^n\text{BuLi}$, THF, 0°C , 1 h. b) **60**, -78°C , 2 h, 48%.

Bei der Umsetzung von **63** mit Trimethylorthoformiat zur Darstellung des Pharmakophors in Methanol mit 10-Camphersulfonsäure bei 65°C bildete sich - vermutlich über einen kationischen Mechanismus - gleichzeitig der C5-Methylether (s. Abb. 63). Eine baseninduzierte Lactonisierung bei der Bildung des C5-Methylethers wurde gleichzeitig vermieden. Das Melithiazol C-Methoxim (\pm)-(**5**) wurde als Gemisch der vier möglichen Stereoisomeren in 48% Ausbeute erhalten.



Ausbeuten: (11*E*)-*anti*-**5** 13% (11*E*)-*syn*-**5** 18%
(11*Z*)-*anti*-**5** 6% (11*Z*)-*syn*-**5** 11%

Abb. 63 Umsetzung von **63** zu **5**: Gleichzeitige Enolisierung und C5-Methoxy-Einführung

a) 10-Camphersulfonsäure, Trimethylorthoformiat, MeOH, 65°C , 15 h, 48%.

6.3 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde Melithiazol C-Methoxim (\pm)-**5** unter Vernachlässigung der C4/C5-Stereozentren über eine vierstufige Sequenz synthetisiert. Ausgehend vom 4-Bromthiazol **35** erhält man Melithiazol C-Methoxim (**5**) über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 11% (nicht optimiert). Wichtigster Schritt dieser Reaktion ist die Bildung der C4/C5-Bindung über eine Aldol-Reaktion.

Die geringe Stufenzahl und einfache Reaktionsführung dieser Totalsynthese könnte wegweisend für eine technische Synthese von Melithiazolen sein.

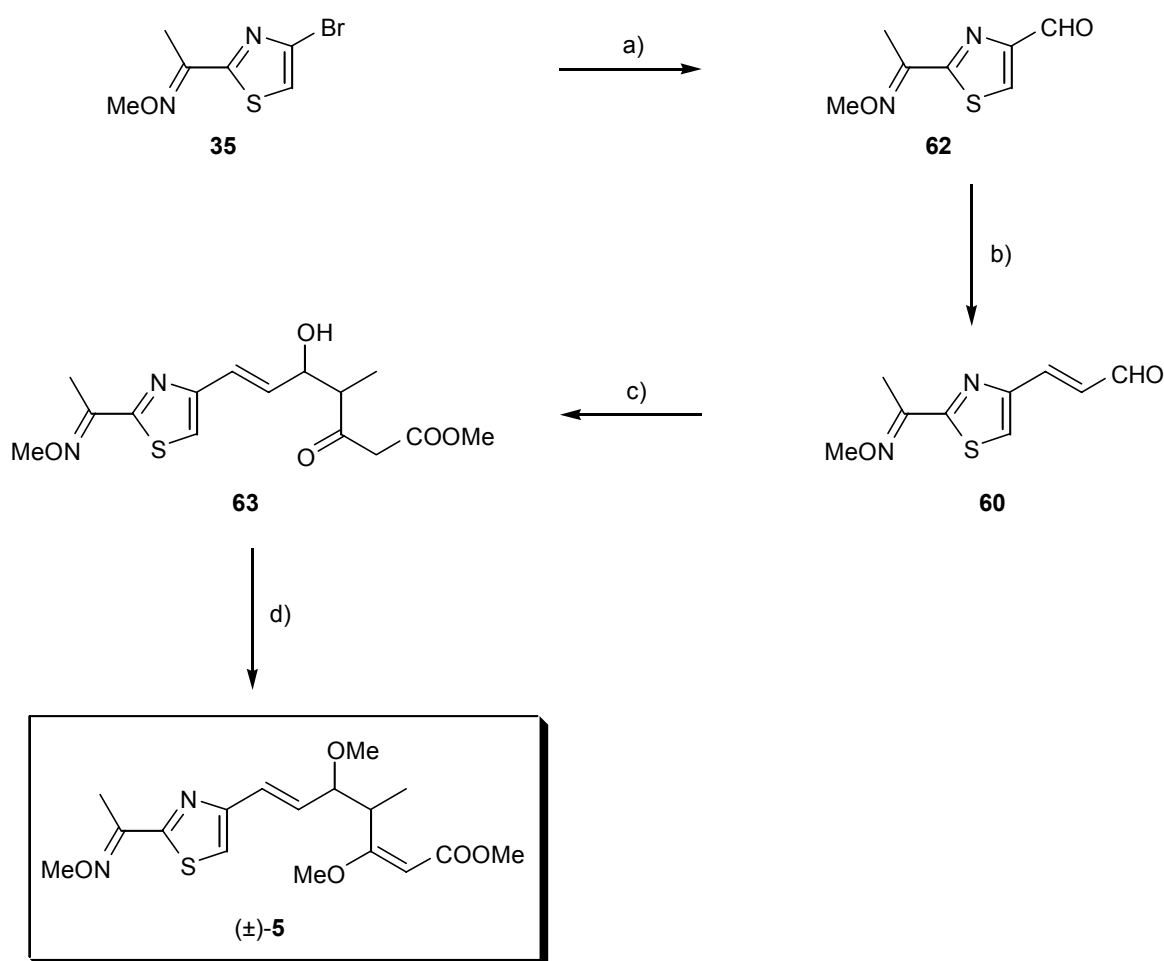


Abb. 64 Graphische Übersicht über die Synthese von (\pm)-**5** über eine stereochemisch unselektive Aldol-Reaktion

a) $n\text{BuLi}$, *N*-Formylmorpholin, Ether, -78°C bis RT, 3.5 h, 55%. b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$, CH_2Cl_2 , RT, 2 d, 86%. c) NaH , $n\text{BuLi}$, Methyl-3-oxopentanoat (**6**), THF, -78°C bis 0°C , 3 h, 48%. d) 10-Camphersulfonsäure, Trimethylorthoformiat, MeOH, 65°C , 15 h, 48%.

7 Stereoselektive Synthese von Melithiazol C-Methoxim *via* EVANS-Aldol-Reaktion

7.1 Stereochemischer Exkurs

Wichtigster Reaktionsschritt im folgenden Kapitel ist eine *syn*-selektive EVANS-Aldolreaktion zur Generierung der C4,C5-Bindung in einer Melithiazol C-Methoxim-Vorstufe. Ohne den Pharmakophor ist das EVANS-Aldolprodukt **69** (s. Abb. 72) und Folgeprodukte noch als gestreckt wie in Modell A (Kapitel 2.5, Abb. 16, S. 16) dargestellt. Eine Bildung der C4,C5-Stereozentren in *syn*-Konfiguration nach den Prinzipien der ausgewählten EVANS-Aldolreaktion führt also zur gewünschten natürlichen Stereochemie, da sich in Anwesenheit des Pharmakophors die C4,C5-cisoidale "geknickte" Konformation einstellt; so wird aus der EVANS-*syn*- eine β -Methoxyacrylat-*anti*-Konfiguration.

Um die EVANS-Aldolprodukte nicht fälschlicherweise als *anti*-konfiguriert zu bezeichnen, wird daher in diesem Kapitel die gestreckte Schreibweise verwendet, solange das EVANS-Auxiliar noch Teil des Moleküls ist. Nach erfolgter Auxiliar-Abspaltung (s. Abb. 75) wird dann zur "geknickten" Darstellung übergegangen in der die *syn/anti*-Zuordnung vertauscht ist (auch wenn der Pharmakophor noch nicht eingeführt ist) um dem Leser den weiteren Aufbau des Moleküls bis zum Produkt zu verdeutlichen.

7.2 Übersicht und Retrosynthese

Die in Kapitel 6 vorgestellte Synthese von Melithiazol C-Methoxim (\pm)-(5) *via* Aldol-Reaktion stellt einen kurzen, effektiven Syntheseweg dar, der jedoch nicht die Stereochemie an den C4- und C5-Kohlenstoffatomen berücksichtigen kann. Die *syn*-selektive Aldol-Addition nach EVANS^[84,85] ist dagegen eine diastereoselektive Aldol-Synthese, bei der die relative und absolute Konfiguration beider entstehender Chiralitätszentren kontrolliert werden kann. Unzählige Naturstoffsynthesen haben sich inzwischen dieser Methodik bedient.^[86] Während der Arbeiten zu dieser Dissertation wurden zwei Cystothiazol-Totalsynthesen vorgestellt, bei denen die Stereozentren ebenfalls durch eine EVANS-Aldol-Reaktion generiert werden.^[33,34]

Aus der retrosynthetischen Analyse von Melithiazol C-Methoxim hinsichtlich einer Totalsynthese über eine EVANS-Aldolreaktion ergibt sich als maßgebliche Reaktion die Knüpfung der C4,C5-Bindung (s. Abb. 65). Das Syntheseprinzip des hierfür erforderlichen Thiazolyl-Aldehyds wurde bereits in Kapitel 6 für den Aldehyd **60** vorgestellt. Durch Verwendung eines EVANS-Auxiliars mit *N*-Propionyleinheit **64** können die Stereozentren generiert und der Aldehyd um eine C₃-Teilstruktur verlängert werden, deren C3-Atom eine Carbonylfunktion trägt. Nach Abspaltung des Auxiliars kann das Molekül über eine weitere Aldoladdition mit Methylacetat (**65**) um die fehlende C1-C2-Einheit erweitert werden.

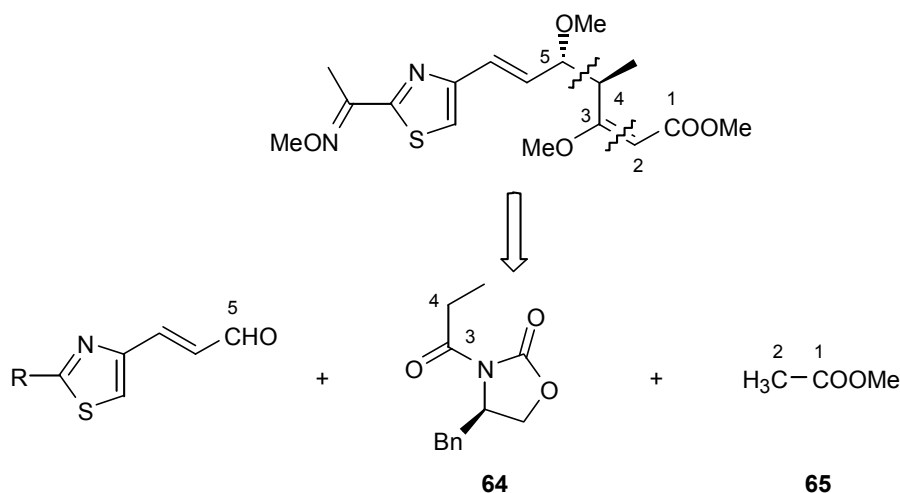


Abb. 65 Retrosynthese von Melithiazol C-Methoxim *via* EVANS-Aldolreaktion

7.3 Synthese des Aldehyds 68

Für diese Synthese wurde 2-Acetyl-4-Bromthiazol (**33**) mit Ethylenglykol unter 10-Camphersulfonsäure-Katalyse als Spiroketal geschützt (s. Abb. 66). Nach 20 Stunden Erhitzen an der DEAN-STARK-Trap erhielt man das gewünschte Produkt in nach säulenchromatographischer Reinigung in 85%iger Ausbeute.

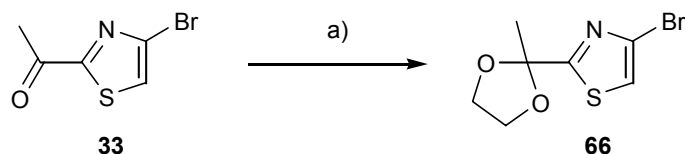


Abb. 66 Umsetzung von 2-Acetyl-4-Bromthiazol **33** zum spiroketalgeschützten **66**
a) Ethylenglykol, 10-Camphersulfonsäure, Toluol, 110°C, 20 h, 85%.

In etherischer Lösung konnte das spiroketal-geschützte 4-Bromthiazol **66** in 4-Position lithiiert und anschließend mit *N*-Formylmorpholin formyliert werden (s. Abb. 67).^[82] Das Produkt **67**, ein blaß gelbes Öl, wurde in 74% Ausbeute erhalten.

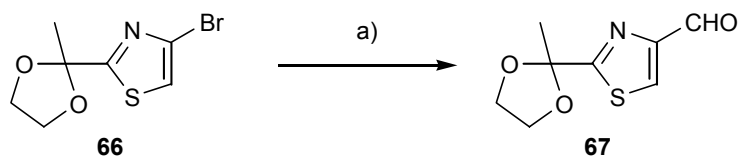


Abb. 67 Umsetzung von **66** in den analogen Carbaldehyd **67**
a) ⁿBuLi, *N*-Formylmorpholin, Ether, -78° bis RT, 3.5 h, 74%.

Der Carbaldehyd **67** ließ sich nun, analog **62** in Kapitel 6, in einer WITTIG-Reaktion in den α,β -(*E*)-ungesättigten Aldehyd **68** umwandeln (s. Abb. 68). Nach 15 Stunden Reaktionszeit mit (Triphenylphos-

phoranylidene)acetaldehyd in Dichlormethan und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt **68** in 69% Ausbeute als gelben Feststoff.

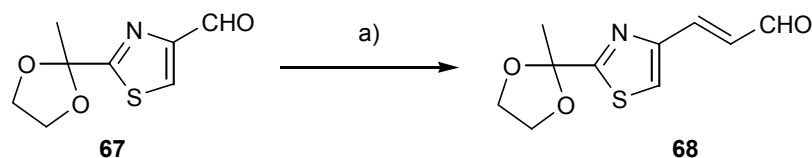


Abb. 68 WITTIG-Reaktion von **67** mit (Triphenylphosphoranylidene)acetaldehyd
a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$, CH_2Cl_2 , 1.5 d, 69%.

7.4 EVANS-Aldol Reaktion

N-Propionyl-2-oxazolidinone lassen sich durch Zugabe von Di-ⁿButylboryltrifluormethansulfonat (ⁿBu₂BOTf) und Triethylamin mit hoher Stereoselektivität in die *Z*-Enolate überführen. Mechanistisch gesehen komplexiert offenbar Tributylbortriflat den Carbonylsauerstoff, die anschließende *anti*-Deprotonierung der Methylengruppe führt dann zum *Z*-Enolat (s. Abb. 69).^[87]

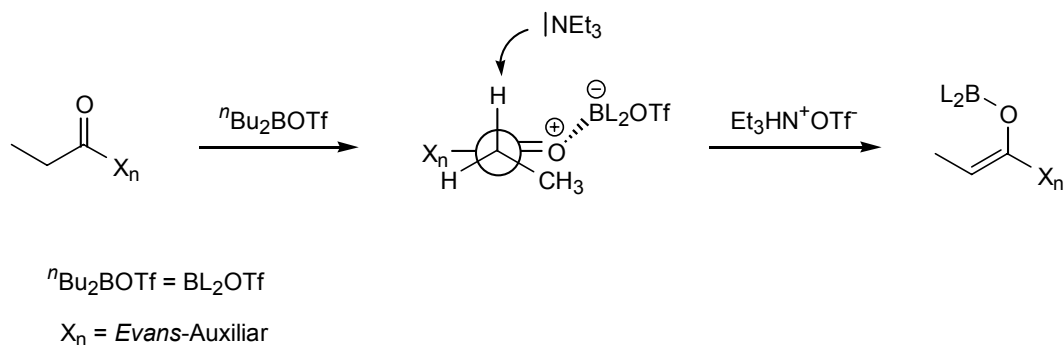


Abb. 69 Stereoselektive Bildung des *Z*-Enolats eines *N*-Propionyl-EVANS-Auxiliars

Das *Z*-Enolat kann in der Folge mit dem Aldehyd **68** in einer Aldoladdition umgesetzt werden. Die Stereochemie des Produkts wird über einen Übergangszustand bestimmt, der in der Literatur mit dem ZIMMERMANN-TRAXLER-Modell beschrieben wird. Demnach bildet sich bei der Annäherung des Aldehyds an das *Z*-Enolat ein sechsgliedriger Übergangszustand in der Sesselkonformation aus. Der Substituent des Aldehyds richtet sich hierbei äquatorial aus, da so der Übergangszustand eine niedrigere Energie besitzt als bei axialer Anordnung des Aldehyd-Substituenten (s. Abb. 70). Aus diesem Grund sind die Aldol-Produkte aus *Z*-Enolaten *syn*-konfiguriert.^[88,89]

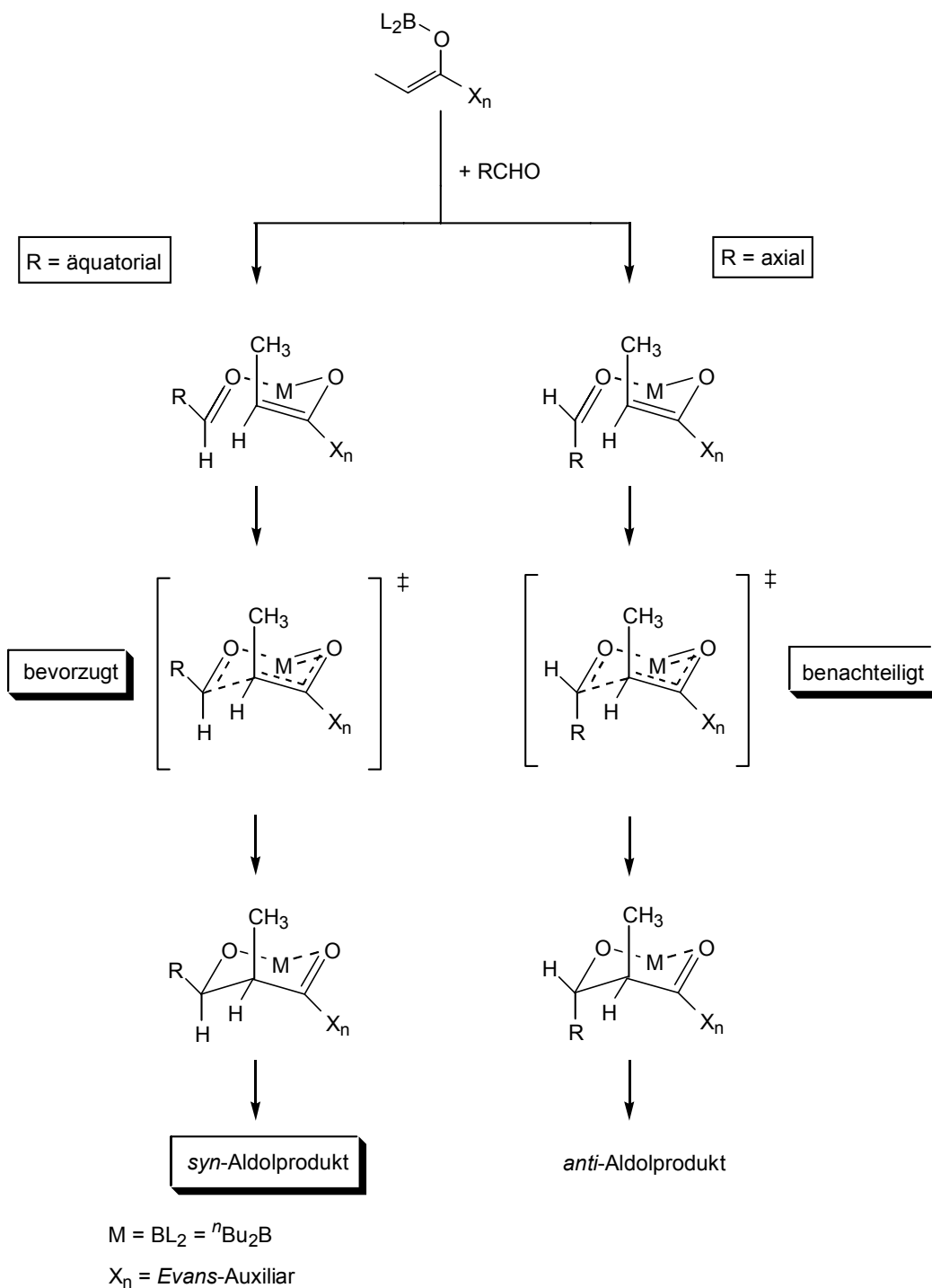


Abb. 70 ZIMMERMANN-TRAXLER-Modell für die möglichen Übergangszustände bei der Aldol-Addition eines Aldehyds RCHO mit dem Z-Enolat aus einem *N*-Propionyl-EVANS-Auxiliar und Di-ⁿButylboryltrifluormethansulfonat

Bei der EVANS-Aldoladdition bildet sich jedoch nicht nur bevorzugt ein Diastereomer, sondern dieses bildet sich zusätzlich auch nahezu völlig enantiomerenrein. Die Enantioselektivität der EVANS-Aldol-Reaktion von **68** mit (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **64** (Aldrich oder ^[84,85]) kann anhand folgender Darstellung in Abb. 71 erklärt werden:

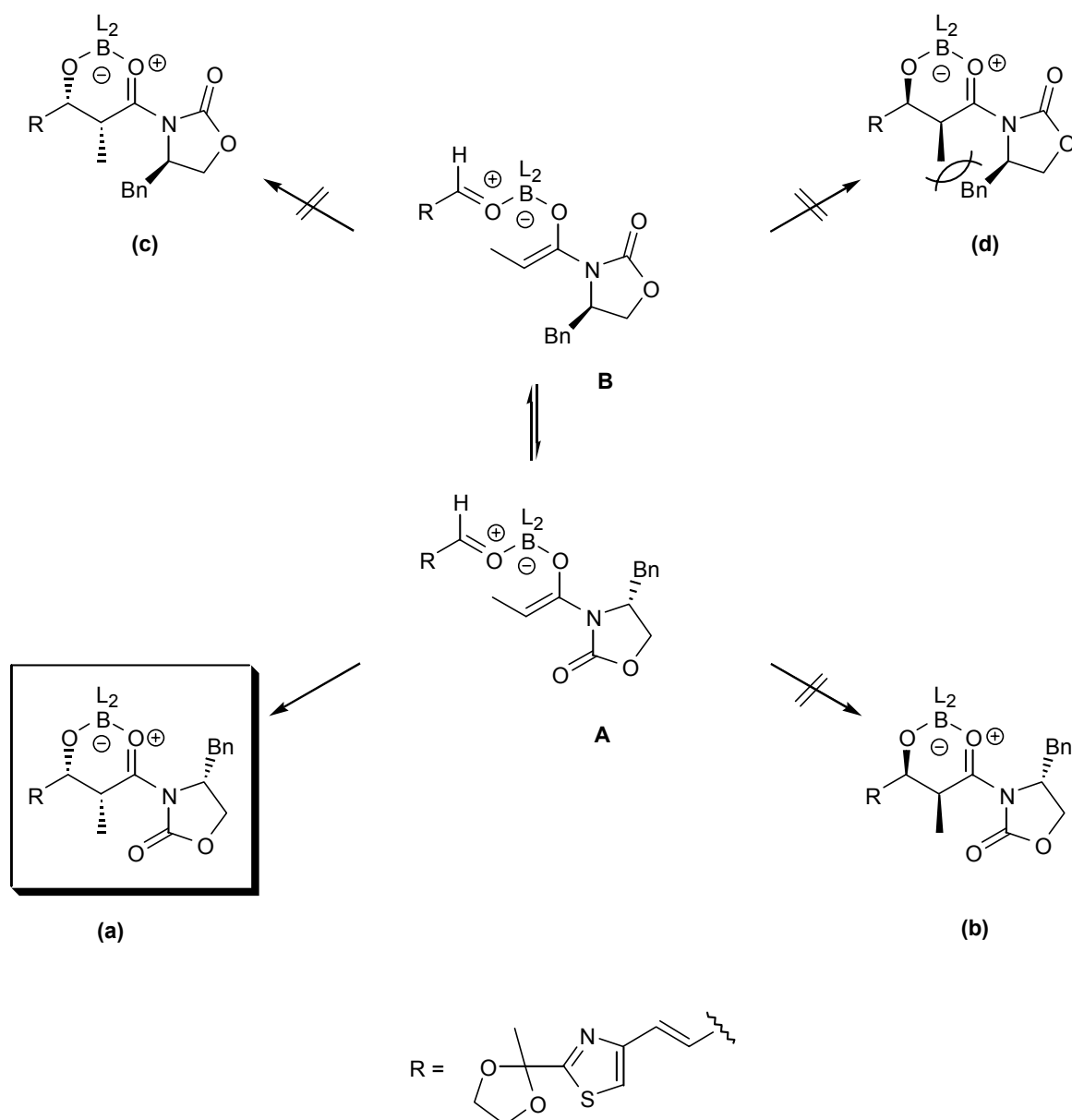


Abb. 71 Vier denkbare enantiomere Produkte einer EVANS-Aldol-Reaktion

Gemäß C.H. HEATHCOCK sind grundsätzlich beide Konformationen **A** und **B** des Enolats, in denen die entstehende Amid-Resonanz eine stabilisierende Rolle übernimmt, denkbar.^[90] Ausgehend vom Übergangszustand **B** ist ein Angriff der Enolat-Doppelbindung von vorne (*si*-Seite) unter Bildung von Produkt **(c)** wegen der Hinderung durch die Benzylgruppe nicht möglich. Ein Angriff von der *re*-Seite (von hinter der Papierebene) ist stark verlangsamt, da sich eine Hinderung zwischen der Methyl- und der Benzylgruppe im Produkt **(d)** entwickelt.

Ausgehend vom Übergangszustand **A** ist ein Angriff der Enolatdoppelbindung von der *re*-Seite aufgrund der Hinderung durch die Benzylgruppe nicht möglich und die Bildung des Produkts **(b)** nicht wahrscheinlich. Der Angriff von der nicht gehinderten *si*-Seite (von vorn) führt zum Produkt **(a)**, in dem auch keine sterischen Wechselwirkungen zwischen der Methyl- und der Benzylgruppe auftreten können.

Das enantio- und diastereomerenreine Produkt (**a**) wurde entsprechend dieser theoretischen Betrachtungen als Produkt (4*R*,5*S*)-**69** der EVANS-Aldolreaktion von **68** mit (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **64** erhalten. (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **64** wurde zunächst in Dichlormethan mit Di-*n*-Butylbortrifluormethansulfonat und Triethylamin in das *Z*-Enolat überführt und bei -78°C mit dem Aldehyd **68** umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Aldolprodukt (4*R*,5*S*)-**69** in 86%iger Ausbeute (s. Abb. 72). Die Zuordnung der absoluten Stereochemie im vorhergesagten Sinne ergibt sich durch Röntgenstrukturanalyse des Folgeprodukts **72** (s. Kapitel 7.4).

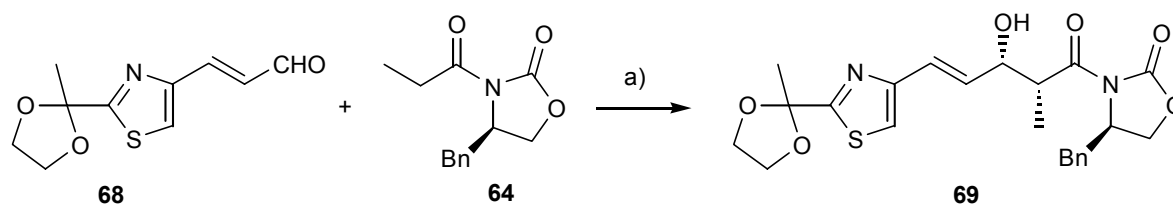


Abb. 72 Aldoladdition von Aldehyd **68** mit dem EVANS-Auxiliar **64**

a) **64**, Di-*n*-Butylbortrifluormethansulfonat, CH₂Cl₂, Et₃N, 0°C, 10 min., dann **68**, -78°C - RT, 2.5 h, H₂O₂, 86%.

Laut ¹H-NMR-Spektroskopie handelt es sich bei **69** um das diastereomerenreine *syn*-Produkt: Das Dublett von 4-CH₃ ist deutlich tieffeldverschoben, wie dies für ähnliche *syn*-Produkte auch aus der Literatur bekannt ist (s. Tabelle 4).^[91,92]

Tabelle 4 ¹H-NMR-Verschiebung für 4-CH₃ (δ in ppm) für **69** und Literaturvergleichswerte

	<i>syn</i>	<i>anti</i>	
<i>syn</i> - 69	1.29	-	s. Abb. 72
Ethyl-3-methoxy-2-methylhex-4-enoat ^[91]	1.21	1.06	 (<i>syn</i>)
(<i>Z</i>)-4-methoxy-5-methyl-6-oxoalk-2-enylmethylsulfon ^[92]	1.14	1.04	 (<i>syn</i>)

Im nächsten Schritt mußte die C5-Hydroxylfunktion von **69** methyliert werden. Die Einführung des C5-Methylethers auf dieser Stufe hat den Vorteil, daß von der Methylierung unter PURDIE-Bedingungen abgewichen werden könnte, da die Lactonisierung der C5-Hydroxylgruppe mit einem C1-Ester bei Verwendung einer Base wie bei Kapitel 3.5 nicht auftreten kann. Eine Methylierung mit einer starken

Base wie NaH ist allerdings wegen einer drohenden Retro-Aldol-Reaktion ausgeschlossen. EVANS-Aldol-Produkte werden in der Regel durch Umsetzung mit Proton Sponge[®] und Trimethyloxonium Tetrafluoroborat methyliert.^[93] Bei der Umsetzung von **69** unter diesen Bedingungen bildete sich ein Produkt, das nach DC statt eines erwarteten unpolareren Produktflecks einen Startfleck mit reduzierter UV-Aktivität gab. Im ¹H-NMR-Spektrum wurde deutlich, daß nicht nur die C5-Hydroxylfunktion methyliert wurde, sondern auch der Thiazol-Stickstoff. Zusätzlich wurde die Spiroketal-Schutzgruppe abgespalten (s. Abb. 73). Die Methylierung von 1,3-Thiazolen zu *N*-Me-Thiazoliumsalzen ist literaturbekannt und wird auch bei Umsetzung mit Alkylhalogeniden, -sulfonaten und -sulfaten beobachtet.^[94]

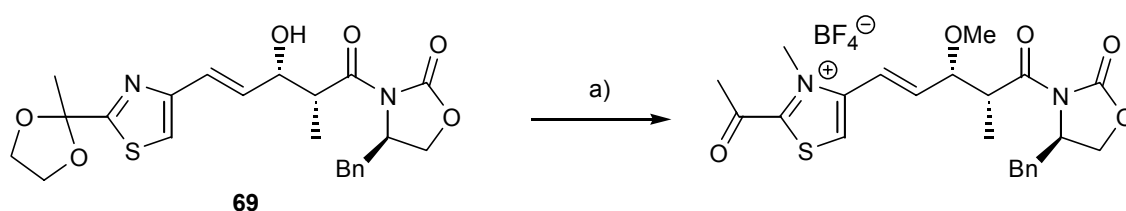
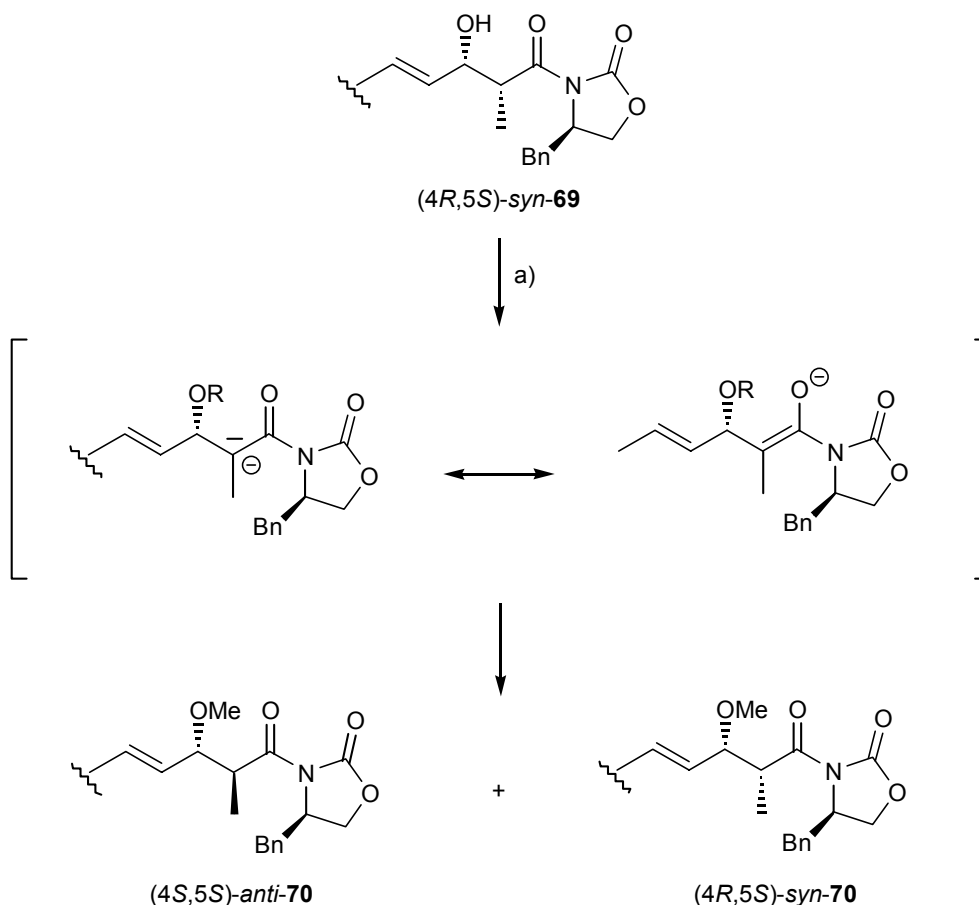


Abb. 73 Umsetzung von **69** mit Me₃OBF₄/ Proton Sponge[®]
a) Me₃OBF₄, Proton Sponge[®], CH₂Cl₂, RT, 3 d.

Methylierungsversuche mit MeI und NaH führten erwartungsgemäß zu einem breiten Gemisch nicht definierter Produkte, was auf eine Retro-Aldol-Reaktion und Folgereaktionen zurückgeführt werden kann.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde im folgenden wieder auf die PURDIE-Bedingungen zurückgegriffen. Die Umsetzung von (4*R*,5*S*)-**69** mit Ag₂O und MeI in Ether führte nach 48 Stunden Reaktionszeit zu zwei Produkten, die nach HPLC-MS-Analyse die erwartete Masse von 472 g/mol besitzen. Nach chromatographischer Trennung der Produkte zeigte die ¹H-NMR-Analyse, daß sich zwei stereoisomeren C5-Methylether-Aldolprodukte **70** gebildet hatten. Offenbar epimerisiert das C4-Zentrum selbst unter Einwirkung einer schwachen Base wie Ag₂O durch Enolisierung über die C3-Carbonylfunktion (s. Abb. 74).

**Abb. 74** C4-Epimerisierung bei Umsetzung von **69** mit Ag₂O/Mel zu **70**a) Mel, Ag₂O, Ether, 40°C, 6 h, 71%.

Unter optimierten Bedingungen (40°C, Ultraschall, 6 Stunden Reaktionszeit) erhielt man das Epimerengemisch von **70** in 71% Gesamtausbeute. Das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis betrug 2.5:1; die Epimere ließen sich chromatographisch trennen. Die ¹H-NMR-Werte unterscheiden sich zum Teil erheblich (s. Tabelle 5):

Tabelle 5 Ausgewählte ¹H-NMR-Werte der Diastereomere von **70**

	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>syn</i> - 70	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>anti</i> - 70
4-CH ₃	1.31, d, <i>J</i> = 6.8 Hz	1.08, d, <i>J</i> = 7.3 Hz
H4	4.06, m	2.66, dq, <i>J</i> = 4.2 Hz, 7.2 Hz
H5	3.92, m	4.66, m

Hier kann wiederum die typische Hochfeld-Verschiebung des 4-CH₃-Signals für *anti*-**70** im Vergleich zum *syn*-**70** beobachtet werden (siehe auch Tabelle 4).

7.5 Abspaltung des EVANS-Auxiliars, Schutzgruppenabspaltung, Röntgenstrukturanalyse

Wie schon in Kapitel 3 sollte im nächsten Schritt das EVANS-Auxiliar von (4*R*,5*S*)-*syn*-**70** mit NaBH₄ direkt zum C3-Alkohol abgespalten werden. Hier waren jedoch deutlich härtere Reaktionsbedingungen erforderlich, um eine effektive Abspaltung zu gewährleisten: Insgesamt mußte das methylierte EVANS-Aldol-Produkt **70** über einen Zeitraum von 17 Stunden mit 20 Äquivalenten NaBH₄ behandelt werden. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man 81% des gewünschten C3-Alkohols **71** (s. Abb. 75), zusätzlich konnte das Auxiliar quantitativ zurückerhalten werden (zur Abbildung von (4*R*,5*S*)-*syn*-**71** siehe Kapitel 7.1). Für die Definition der Stereozentren der Produkte und Edukte der Reaktionen in Abb. 75 nach den CIP-Regeln muß beachtet werden, daß in Verbindung **71** das C3-Kohlenstoffatom die höchste Priorität verliert. Daher muß, bei Erhalt der Konfiguration, das Reduktionsprodukt aus (4*R*,5*S*)-*syn*-**70** als (4*S*,5*S*)-*syn*-**71** bezeichnet werden.

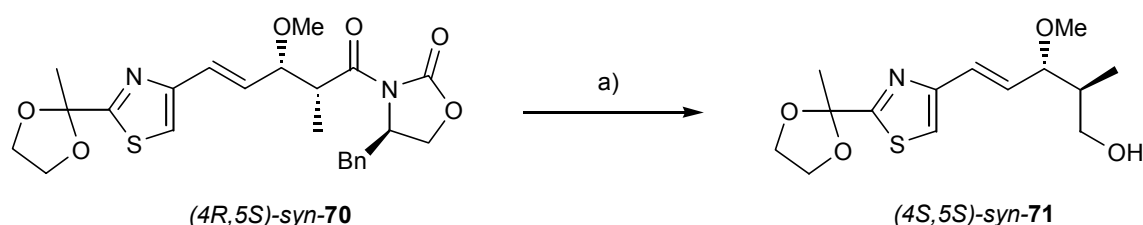


Abb. 75 Abspaltung des EVANS-Auxiliars von (4*R*,5*S*)-*syn*-**70** zu (4*S*,5*S*)-*syn*-**71**

a) NaBH₄, THF/H₂O, 17 h, 0°C bis RT, 81%.

Im nächsten Schritt wurde die Spiroketalenschutzgruppe von (4*S*,5*S*)-*syn*-**71** mit 1N Salzsäure innerhalb von 60 Minuten bei 65°C abgespalten (s. Abb. 76).

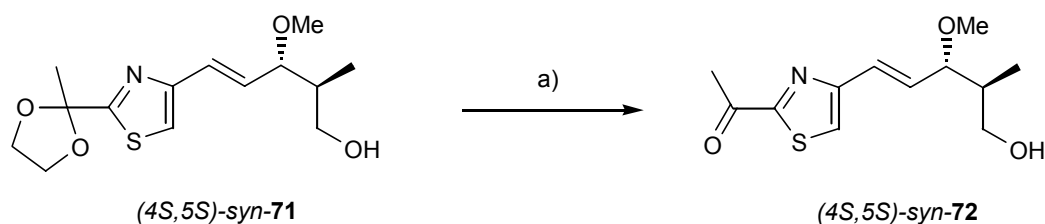


Abb. 76 Abspaltung der Spiroketalenschutzgruppe von *syn*-**71** zu *syn*-**72**

a) 1N HCl, MeOH, 60°C, 30 min., 78%.

Die Ausbeute betrug 78%, das Produkt (4*S*,5*S*)-*syn*-**72** ist ein farbloser Feststoff, der aus Essigester/Pentan kristallisierte und einer Röntgenstrukturanalyse unterworfen werden konnte (s. Abb. 77).

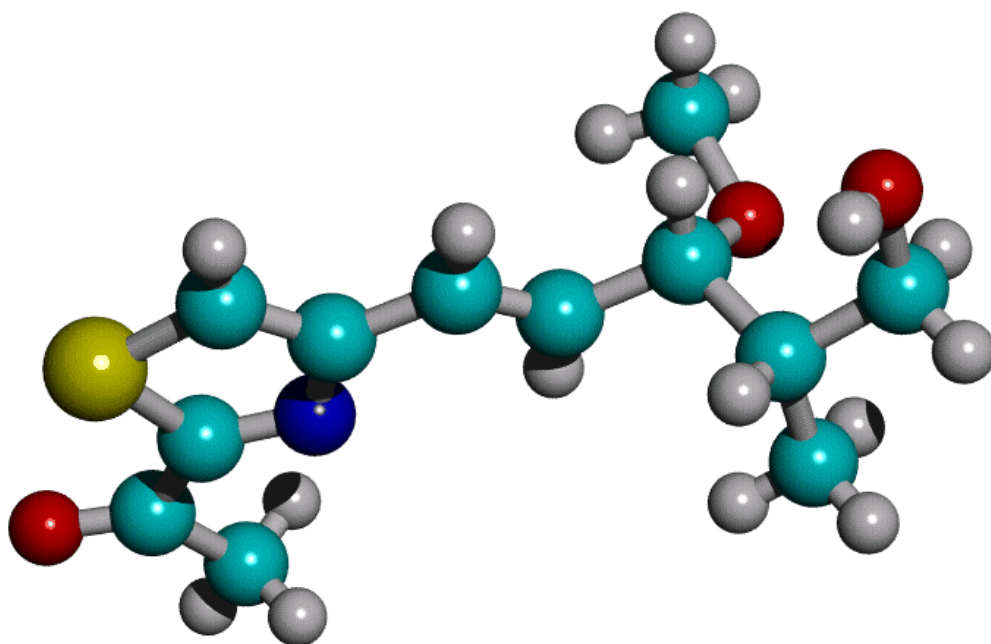


Abb. 77 Kristallstruktur von (4*S*,5*S*)-*syn*-**72**

Die Röntgenstrukturanalyse zeigte für die beiden Stereozentren von **72** eine *syn*-Anordnung und die absolute (4*S*,5*S*)-Konfiguration, wie sie aus der *syn*-selektiven EVANS-Aldolreaktion erwartet wurde. Wie bereits auf S. 56 ausgeführt muß jedoch bedacht werden, daß sich nach Einführung des Pharmakophors eine cisoide Konformation an der C4,C5-Bindung einstellt (siehe Abschnitt 7.1), so daß aus dem *syn*-EVANS-Aldolprodukt das C4,C5-*anti*- β -Methoxyacrylat mit derselben relativen und absoluten Konfiguration wie in natürlichen Melithiazolen wird (s. Abb. 78). Außerdem verändert sich durch die nachfolgenden Reaktionen die Wertigkeit der Substituenten am C3-Kohlenstoffatom nach *Cahn, Ingold* und *Prelog*, so daß das in *syn*-**72** noch (*S*)-konfigurierte C4-Kohlenstoffatom im Endprodukt (4*R*,5*S*)-**5** die natürliche absolute (4*R*)-Konfiguration besitzt.

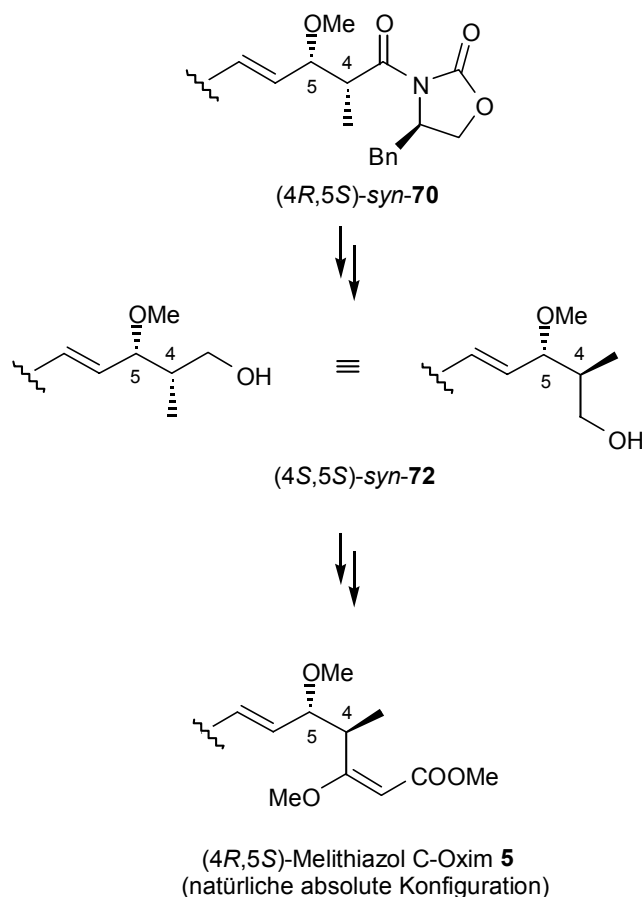


Abb. 78 Entwicklung der absoluten C4,C5-Konfiguration von (4*R*,5*S*)-*syn*-70 über (4*S*,5*S*)-*syn*-72 zu (4*R*,5*S*)-5

Da die C11-Carbonylfunktion in (4*S*,5*S*)-*syn*-72 in den Folgereaktionen unerwünschte Nebenreaktionen eingehen könnte (vor allem bei der abschließenden Enolisierung der C₃-Einheit zum Pharmakophor) wurde sie bereits im nächsten Reaktionsschritt zum Methoxim umgesetzt. Die Methoximfunktion erwies sich mit allen weiteren Reaktionsschritten kompatibel. Für die Reaktion wurde (4*S*,5*S*)-72 mit O-Methylhydroxylaminhydrochlorid und Pyridin in Ethanol umgesetzt. Nach 90 Minuten Reaktionszeit bei Raumtemperatur zeigte ein Kontroll-DC vollständige Umsetzung des Edukts ohne nennenswerte Nebenprodukte. Nach extraktiver Aufarbeitung erhielt man spektroskopisch reines (4*S*,5*S*)-73 in 76% Ausbeute (s. Abb. 79).

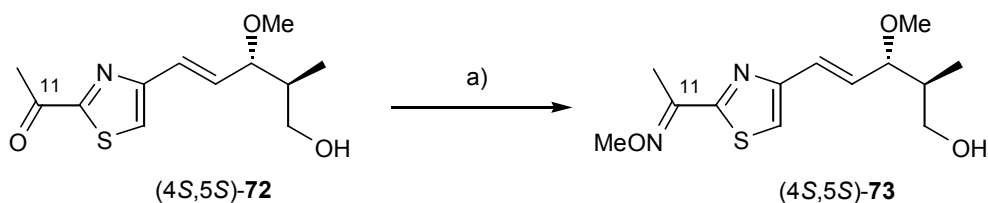


Abb. 79 Umwandlung der C11-Carbonylfunktion von (4*S*,5*S*)-*syn*-72 in eine C11-Methoximgruppe

a) MeONH₂•HCl, Pyridin, EtOH, RT, 90 min., 76%.

7.6 C₂-Kettenverlängerung und Umwandlung in den Pharmakophor

Um eine Aldoladdition mit Methylacetat an das C3-Kohlenstoffatom von (4*S*,5*S*)-**73** zu ermöglichen (s. Kap 7.2 Retrosynthese), wurde als nächstes der primäre Alkohol (4*S*,5*S*)-**73** mit DESS-MARTIN-Reagenz zum Aldehyd **74** oxidiert (s. Abb. 80). Der nach DC-Analyse praktisch quantitativ gebildete Aldehyd **74** wurde nicht isoliert um eine C4-Racemisierung zu vermeiden^[95], sondern sofort in die Aldolreaktion eingesetzt. Eine Teilmenge wurde jedoch analysiert, um die erfolgreiche Oxidation durch HRMS-Analyse (ber. 283.1116, gef. 283.1127, HRMS, M+H⁺) und die Anwesenheit einer Aldehyd-Carbonyl-Bande im IR-Spektrum bei 1725 cm⁻¹ zu bestätigen.

Der Aldehyd **74** wurde nun bei -78°C in einer Aldolreaktion mit lithiiertem Methylacetat umgesetzt (s. Abb. 80). Die Bildung des Aldolprodukts **75** war durch das Auftreten eines polareren Produktflecks im DC gut zu verfolgen. Nach extraktiver Aufarbeitung und kurzer Reinigung über PSC wurde das Aldolprodukt **75** ohne weitere Charakterisierung einer Oxidation mit dem DESS-MARTIN-Periodinan unterworfen.^[64] Nach Aufarbeiten und Reinigen über PSC erhielt man den β-Ketoester (4*R*,5*S*)-**76**. Ausgehend von (4*S*,5*S*)-**73** betrug die Ausbeute 58% über 3 Stufen.

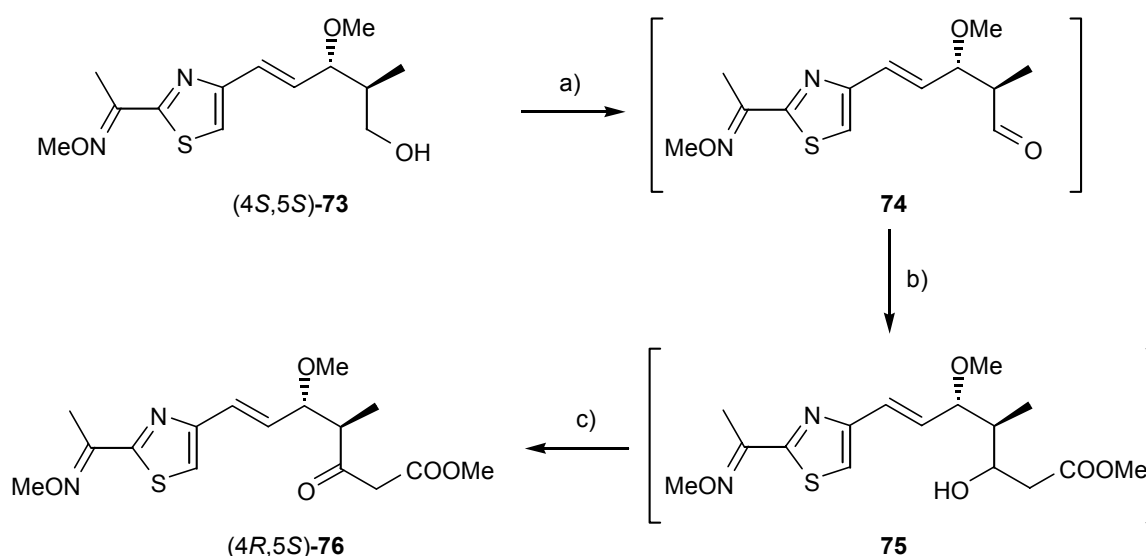


Abb. 80 Oxidation von (4*S*,5*S*)-**73** mit anschließender Aldoladdition und Oxidation des Aldolprodukts zu (4*R*,5*S*)-**76**

a) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, 15 min., quant. b) Methylacetat, LDA, THF, -78°C, 2 h. c) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, 35 min., 0°C bis RT. 58% über 3 Stufen.

Im letzten Reaktionsschritt wurde die β-Ketoestergruppe von **76**, wie bereits aus der Literatur bekannt^[19], durch Umsetzung mit Orthoameisensäuretrimethylester unter Säurekatalyse bei Raumtemperatur in den β-Methoxyacrylat-Pharmakophor überführt (s. Abb. 81). Die Ausbeute an (4*R*,5*S*)-**5** betrug 78%. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturwerten überein.^[20]

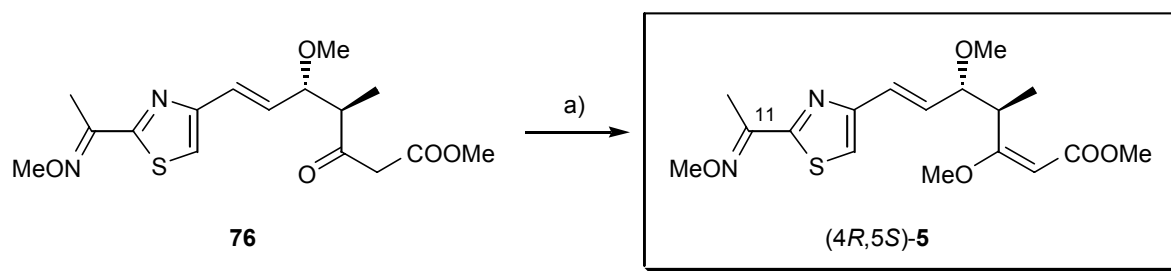


Abb. 81 Enolisierung von (4*R*,5*S*)-**76** zu (4*R*,5*S*)-**5**

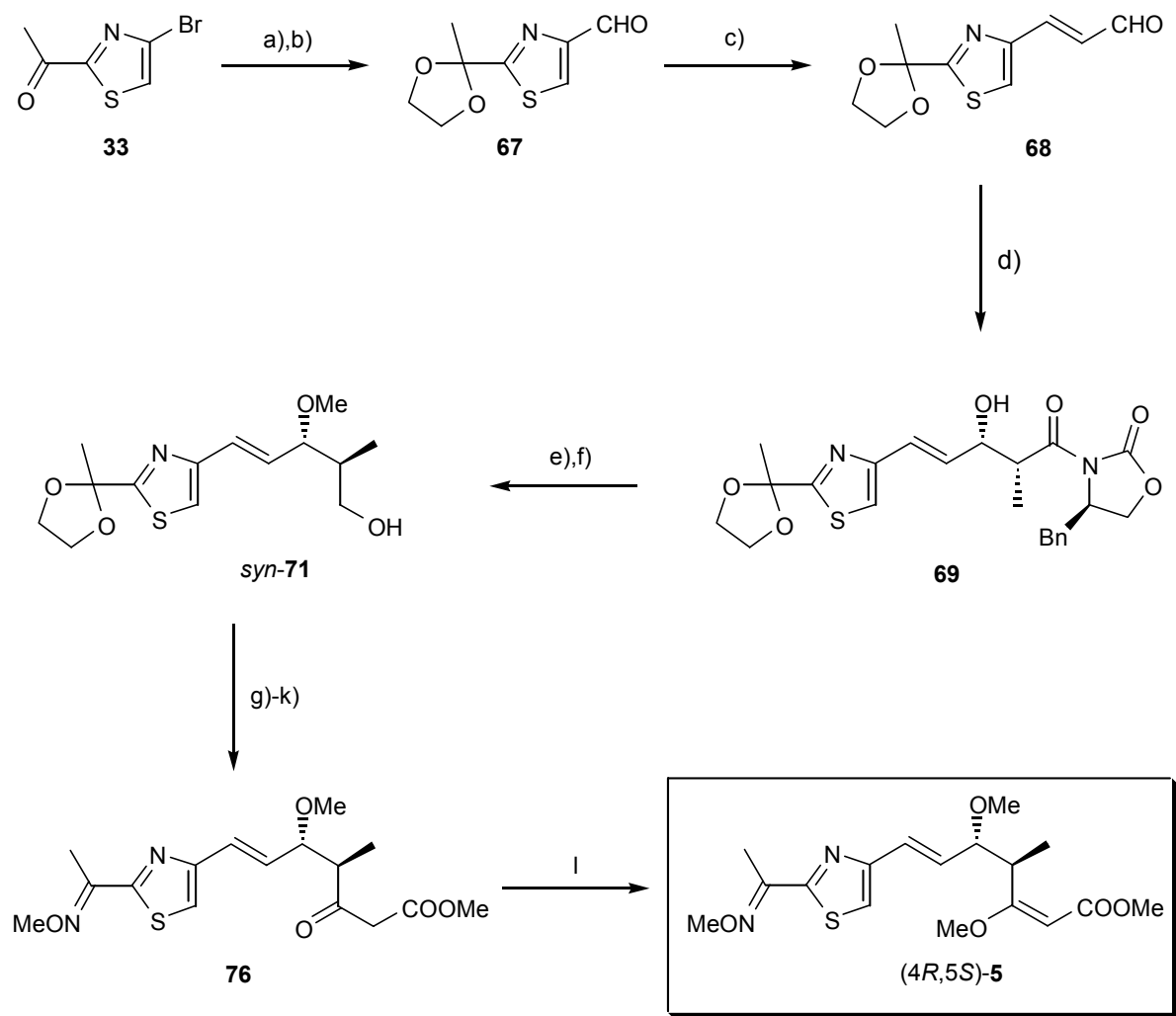
a) Trimethylorthoformiat, *konz.* H₂SO₄, 45 min., RT, 78%.

Der Drehwert des synthetischen Melithiazol C-Methoxims (4*R*,5*S*)-(**5**) ((11*E/Z*)-Gemisch von 1 : 1.2) aus der EVANS-Aldolreaktion beträgt $\alpha_D^{20} = 149$. Legt man die Werte des partialsynthetisch aus Myxothiazol A gewonnenen (4*R*,5*S*)-**5** zugrunde ($\alpha_D^{20} = 160$ für das (11*E*)-Isomer und $\alpha_D^{20} = 147$ für das (11*Z*)-Isomer), so liegt der erwartete Drehwert für ein solches (11*E/Z*)-Gemisch bei $\alpha_D^{20} = 152$. Es gibt demnach eine gute Übereinstimmung zwischen errechnetem und beobachtetem Drehwert des synthetischen (4*R*,5*S*)-**5**.

7.7 Zusammenfassung

Melithiazol C-Methoxim (4*R*,5*S*)-(**5**) konnte in diesem Kapitel durch Anwendung einer stereoselektiven EVANS-Aldolsynthese stereoisomerenrein erhalten werden. Der Erfolg der stereoselektiven Synthese konnte mittels Röntgenstrukturanalyse der Zwischenstufe **72** und anhand des Drehwertes von Produkt (4*R*,5*S*)-**5** nachgewiesen werden.

Die Gesamtausbeute beträgt, ausgehend von 4-Brom-2-Acetylthiazol (**33**), 4.1% über 12 Stufen.

**Abb. 82**Gesamtübersicht Synthese von Melithiazol C-Methoxim (4*R*,5*S*)-**5** in Kapitel 7

a) Ethylenglykol, 10-Camphersulfonsäure, Toluol, 110°C, 20h, 85%. b) ⁿBuLi, *N*-Formylmorpholin, Ether, -78° bis RT, 3.5 h, 74%. c) Ph₃P=CHCHO, CH₂Cl₂, 1.5 d, 69%. d) **64**, Di-ⁿButylbortrifluormethansulfonat, CH₂Cl₂, Et₃N, 0°C, 10 min., dann **68**, -78°C - RT, 2.5 h, H₂O₂, 86%. e) MeI, Ag₂O, Ether, 40°C, 6h, 71%. f) NaBH₄, THF/H₂O, 17 h, 0°C bis RT, 81%. Diastereomerentrennung. g) 1N HCl, MeOH, 60°C, 30 min., 78%. h) MeONH₂•HCl, Pyridin, EtOH, RT, 90 min., 76%. i) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, 15 min., quant. j) Methylacetat, LDA, THF, -78°C, 2 h. k) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, 35 min., 0°C bis RT. 58% über 3 Stufen. l) Trimethylorthoformiat, konz. H₂SO₄, 45 min., RT, 78%.

8 Synthese eines 2-Aza-analogen Melithiazol C-Methoxims

8.1 Allgemeines und Vorüberlegungen

Ein inzwischen erfolgreich im Pflanzenschutz angewendetes Fungizid vom Strobilurin-Typ ist das Kresoxim Methyl. Der Pharmakophor kann als 2-Aza-Analogon eines α -verknüpften β -Methoxyacrylat-Pharmakophors, wie er z.B. im Strobilurin A auftritt, angesehen werden (s. Abb. 83). Die C2,C3-Doppelbindung ist durch eine C-N-Doppelbindung ersetzt worden, was Synthesen erheblich vereinfacht.

2-Aza-Analoga von β -verknüpften β -Methoxyacrylat-Fungiziden wie Melithiazolen sind noch nicht bekannt. Thema dieses Kapitels soll deshalb die Synthese eines solchen 2-Stickstoff-Derivats von Melithiazol C-Methoxim sein.

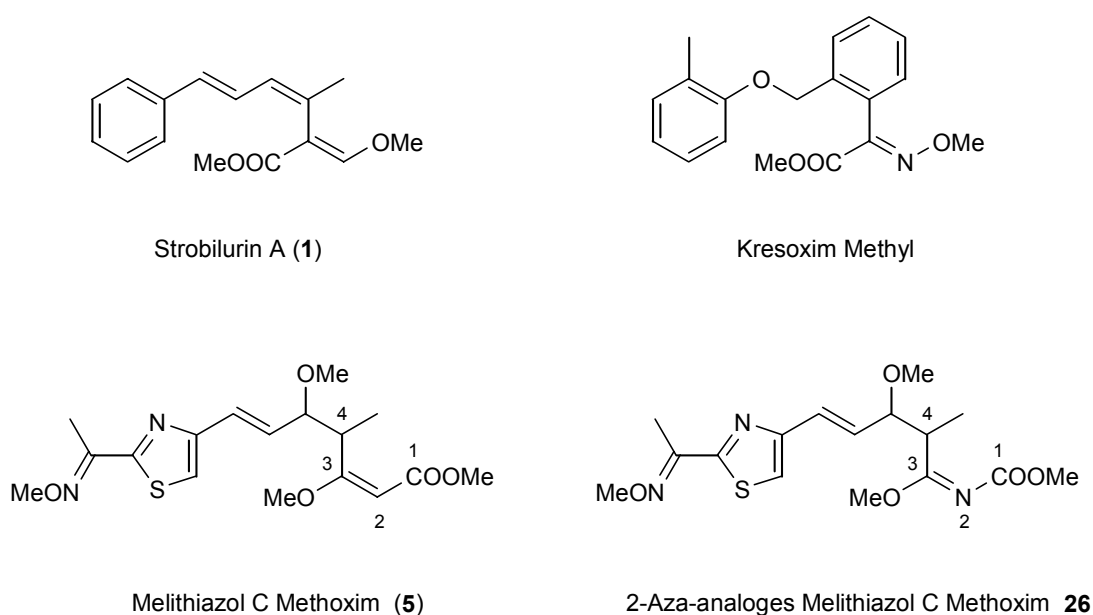


Abb. 83 α - und β -verknüpfte β -Methoxyacrylate und ihre 2-Aza-Analoga

Das geplante 2-Aza-Analogon **26** des Melithiazol C-Methoxim ist chemisch als *N*-Acylimidat aufzufassen. Imidate lassen sich durch die PINNER-Reaktion in alkoholischer HCl oder durch Umsetzung von Natriumalkoholaten mit Nitrilen darstellen. Eine geeignete Zwischenstufe zur Generierung des *N*-Acylimidats könnte die Verbindung **81** mit C3-Nitril-Funktionalität sein (s. Abb. 84). Sie kann durch eine Aldol-Reaktion von lithiiertem Propionitril mit dem entsprechenden α,β -ungesättigten Aldehyd **68**, wie er bereits aus Kapitel 6 und 7 bekannt ist, synthetisiert werden.

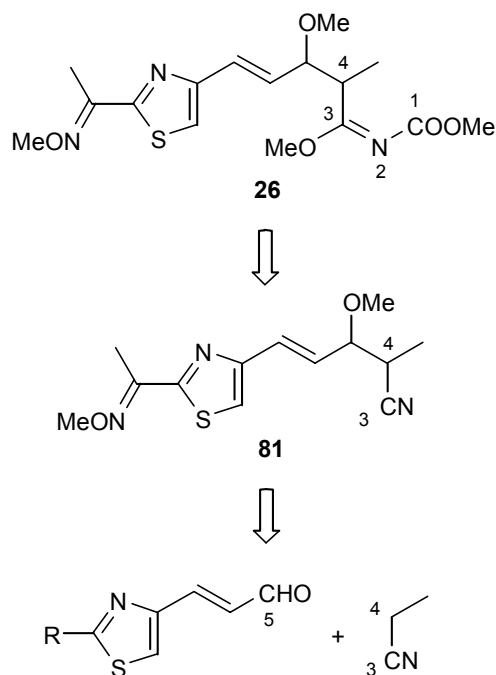


Abb. 84 Retrosynthese zum 2-*N*-Melithiazol C-Methoxim **26**

8.2 Aldolreaktion, Methylierung des Aldolprodukts und Einführung der Oxim-Funktion

Die Aldol-Reaktion von α -lithiierten Acetonitrilen mit Aldehyden ist bereits literaturbekannt.^[96] Da diese Reaktionen reversibel sind, sind die Ausbeuten in manchen Fällen gering. Das Gleichgewicht kann durch inverses Quenchen oder auch Abfangen des Alkoxy-Intermediats mit Trimethylsilylchlorid zugunsten des Aldol-Produkts beeinflusst werden.

Für die Aldoladdition von **68** (Darstellung von **68** siehe s. Kapitel 7) wurde das Propionitril bei -78°C mit $n\text{BuLi}$ lithiiert und dann **68** zugegeben (s. Abb. 85). Nach einer Reaktionszeit von 60 Minuten wurde die Mischung durch Einrühren in ges. NaHCO_3 -Lösung gequencht. Nach extraktiver Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Aldolprodukt als 1.8 : 1-Diastereomergemisch in 95% Ausbeute. Aufgrund der chemischen Verschiebungen und der vicinalen Kopplungskonstante von H_4/H_5 ^[97] wurde dem Überschußdiastereomer die *anti*-Konfiguration zugeordnet.

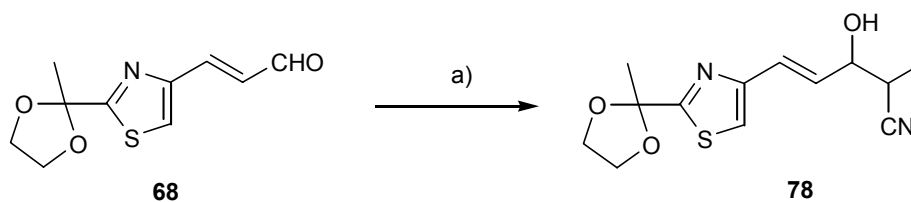


Abb. 85 Aldoladdition von lithiiertem Propionitril an **68**
a) Propionitril, $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , 2 h, 95%.

Zur Synthese des erforderlichen C5-Methylethers wurde das Aldolprodukt **78** mit NaH versetzt und anschließend Mel zugegeben. Nach 60 Minuten Reaktionszeit und Aufarbeitung erhielt man den Methylether **79** in 75% Ausbeute (s. Abb. 86). Die Synthese verlief laut DC glatt und ohne Retroaldolreaktion.

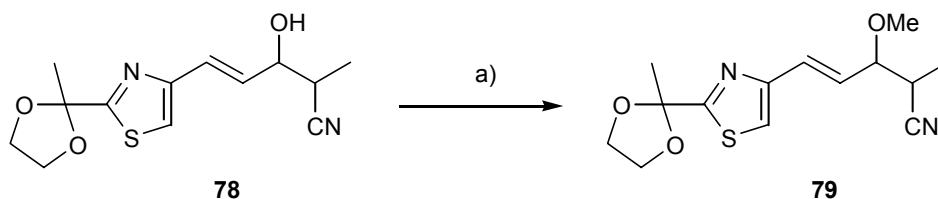


Abb. 86 Methylierung von **78** mit NaH/Mel zu **79**

a) NaH, Mel, THF, 0°C bis RT, 1 h, 75%.

Anschließend konnte durch Erhitzen von **79** mit 1N HCl auf 80°C innerhalb von 30 Minuten die Spiroketalenschutzgruppe abgespalten werden, man erhielt das Keton **80** in 97% Ausbeute (s. Abb. 87). Abschließend wurde mit O-Methylhydroxylaminhydrochlorid und Pyridin das Oxim **81** hergestellt und in 97% Ausbeute isoliert.

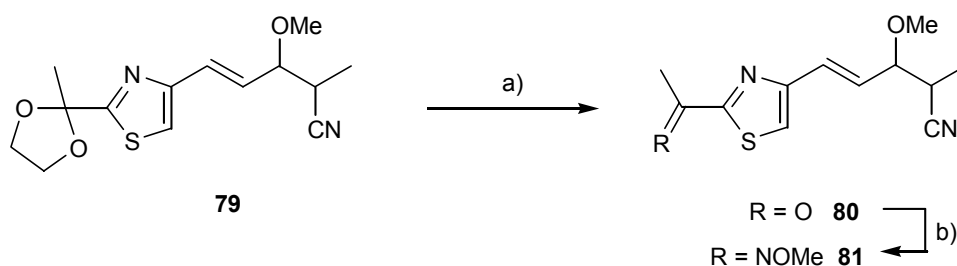


Abb. 87 Abspaltung der Spiroketalgruppe an **79**, Umsetzung zum Oxim

a) 1N HCl, MeOH, 80°C, 30 min. 97%. b) O-Methylhydroxylaminhydrochlorid, Pyridin, EtOH, 90 min., 97%.

8.3 Darstellung und Acylierung des Imidats

Ein Weg zur Überführung von Nitrilen in Imidate ist die Umsetzung mit Alkoholaten.^[98] Bei einem Vorversuch wurde das spiroketalgeschützte **79** mit einer NaOMe-Lösung umgesetzt. Als ausschließliches Resultat dieser Synthese konnte jedoch nur das Eliminierungsprodukt **82** isoliert werden (s. Abb. 88). Offenbar deprotoniert das Methanolat-Anion die C4-Position und es bildet sich im weiteren Verlauf das Dien-System aus.

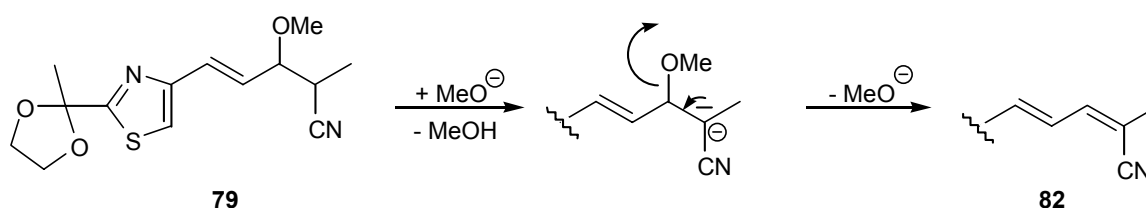


Abb. 88 Bildung eines Dien-Eliminierungsprodukts bei Umsetzung von **79** mit NaOMe

Aus diesem Grund wurde das Nitril **81** in einer PINNER-Reaktion bei 0°C in *abs.* MeOH durch Einleiten eines trockenen HCl-Gasstroms in das Imidat-Hydrochlorid umgesetzt (s. Abb. 89). Nach zweiminütigem Einleiten des Gasstroms und weiteren zwei Stunden Rühren bei 0°C war die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 1N NaOH behandelt. Der aus dem Hydrochlorid freigesetzte Imidoester wurde als Rohprodukt mit Methylchlorformiat und Collidin innerhalb von 60 Minuten in Hexan acyliert. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt über PSC gereinigt. Man erhielt das *N*-Acylimidat **26** in 59% Ausbeute über 3 Stufen als Gemisch der C4,C5-Stereoisomeren und Methoxim-*E/Z*-Isomeren. 50% des Produktgemischs konnten als reines *anti*-(*E*)-Diastereomer isoliert werden. Bemerkenswert an dieser Reaktionsfolge war die Kompatibilität der Methoximfunktion mit den einzelnen Syntheseschritten.

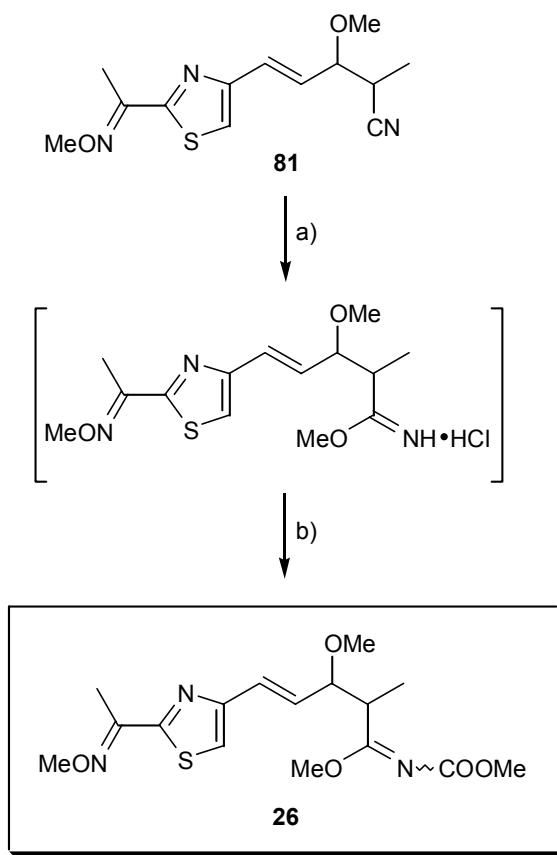


Abb. 89 Umsetzung von **81** in einer PINNER-Reaktion und Acylierung zum Acyl-Imidat **26**
 a) MeOH, HCl_(g), 0°C, 2 h. b) 1N NaOH, CH₂Cl₂, dann: Methylchlorformiat, Collidin, Hexan, 80°C, 1 h. Gesamtausbeute 59%.

8.4 Die Konfiguration des 2-Aza-Pharmakophors: *E* oder *Z* ?

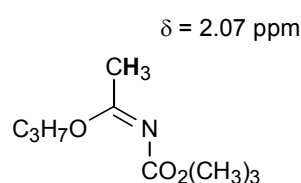
Die ¹H-NMR-Daten der diastereomerenrein isolierten Substanz **26** stimmen gut mit denen des Melithiazol C-Methoxims (**5**) überein (s. Tabelle 6). Der auffällige Unterschied ist die Hochfeldverschiebung des Doppelquartetts des H4-Protons. Im Spektrum von **26** liegt das H4-Signal bei 2.96 ppm, bei β -verknüpften Methoxyacrylaten wie Melithiazol C-Methoxim (**5**) liegt es bei 4.15 ppm. Da für die Tief-

feldverschiebung von H4 in Melithiazolen vor allem die *E*-Konfiguration des Pharmakophors und damit die Entschirmung des Protons durch das C1-Carbonyl-Sauerstoffatom verantwortlich ist, folgt hieraus, daß der neue 2-Aza-Pharmakophor nicht *E*-konfiguriert ist. Die Konfiguration kann im NMR-Spektrum nicht festgestellt werden, eine Röntgenstrukturaufnahme ist ebenfalls nicht möglich, da **26** nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

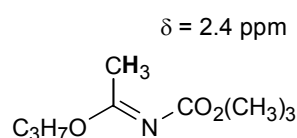
Tabelle 6 Ausgewählte ^1H -NMR-Daten von (*E*)-*anti*-**26** und (*E*)-*anti*-**5**

	(<i>E</i>)- <i>anti</i> - 26	(<i>E</i>)- <i>anti</i> - 5
H2	-	4.94, s
H4	1.28, d, $J = 6.6$ Hz	1.19, d, $J = 7.0$ Hz
4-CH ₃	2.96, dq, $J = 7.1$ Hz, 7.1 Hz	4.15, dq, $J = 7.5$ Hz, 7.0 Hz

In der Literatur gibt es offenbar nur ein Beispiel eines Acylimidats mit einem dem H4-Proton in (*E*)-*anti*-**26** vergleichbaren Substituenten^[99]: KOCH ET AL. synthetisierten die Carbamate A und B und ordneten ihnen die jeweilige Konfiguration zu (s. Abb. 90).



Carbamat A, *Z*-konfiguriert



Carbamat B, *E*-konfiguriert

Abb. 90 Carbamate nach KOCH ET AL.^[99]

Bei *E*-konfigurierter Acylimidatteilstruktur im Carbamat B ist das Singulett der Methylgruppe gegenüber dem Methyl-Singulett des *Z*-Carbamats A um 0.33 ppm tieffeldverschoben. Auch hier läßt sich dieses Resultat auf eine Entschirmung der Methylprotonen durch den Carbamatsauerstoff zurückführen. Dieser Effekt ist bei einer Methylgruppe aufgrund der freien Rotation auf alle drei Protonen verteilt. Betrachtet man nur ein Proton, das der Carbonylgruppe permanent zugewandt ist, so wäre der Effekt für dieses Signal dreimal größer und die Tieffeldverschiebung $\Delta\delta$ betrüge etwa 1 ppm. Dies entspricht ungefähr $\Delta\delta = 1.19$ ppm von H4 bei Melithiazol C-Methoxim (**5**) und dem 2-Aza-Analogen **26** (s. Tabelle 6). Diese Ergebnisse weisen eindeutig auf eine *Z*-Konfiguration des 2-Aza-Analogons **26** hin, bei der der Carbamatsauerstoff dem H4-Proton anders als im Naturstoff abgewandt ist.

Ein weiteres Indiz für die Bedeutung des Carbonylsauerstoffs für die chemische Verschiebung des H4-Protons ist die deutliche Hochfeldverschiebung des H4-Protons als Folge der Reduktion des C1-Esters von Myxothiazol A zum C1-Alkohol.^[19] Auch hier findet aufgrund der fehlenden Entschirmung

des H4-Protons durch die reduzierte C1-Carbonylfunktion eine Hochfeldverschiebung von 4.16 ppm (Myxothiazol A-Methylester) auf 2.99 ppm (Myxothiazol A-Alkohol) statt; $\Delta\delta$ beträgt 1.17 ppm.

Der Versuch, den 2-Aza-Pharmakophor von **26** durch Belichtung einer methanolischen Lösung mit einer Quecksilberdampflampe zu isomerisieren, führte nur zur einer Isomerisierung der C11-Methoximfunktion. Das zunächst als reines *E*-C11-Methoxim eingesetzte **26** equilibrierte innerhalb von 2 Minuten vollständig zum *E/Z*-Methoxim. Eine Tieffeldverschiebung des H4-Signals konnte nicht beobachtet werden.

8.5 Untersuchung der Hydrolysestabilität des Acylimidats **26**

Da für eine Anwendung eines Fungizids die Hydrolysestabilität auf der Pflanze von Wichtigkeit ist, wurde das Acylimidat **26** einer Untersuchung zur Hydrolysestabilität unterworfen.

Acylimidate können gemäß Abb. 91 hydrolysieren.

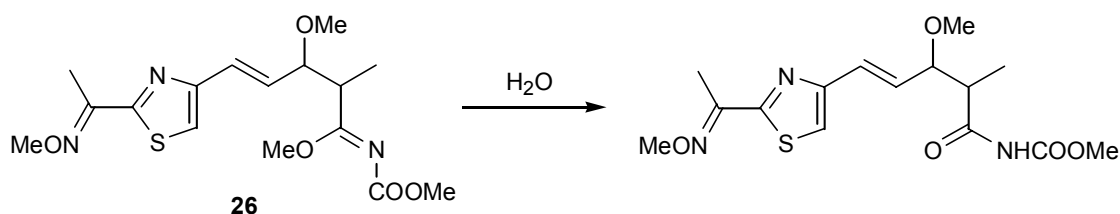


Abb. 91 Hydrolyse des Acylimidats **26**

anti-E-26 wurde mit Puffern unterschiedlichen pH-Werts in Methanol bei Raumtemperatur gerührt. In regelmäßigen Abständen wurde ein Aliquot abgenommen und mit analytischer HPLC untersucht (s. Abb. 92).

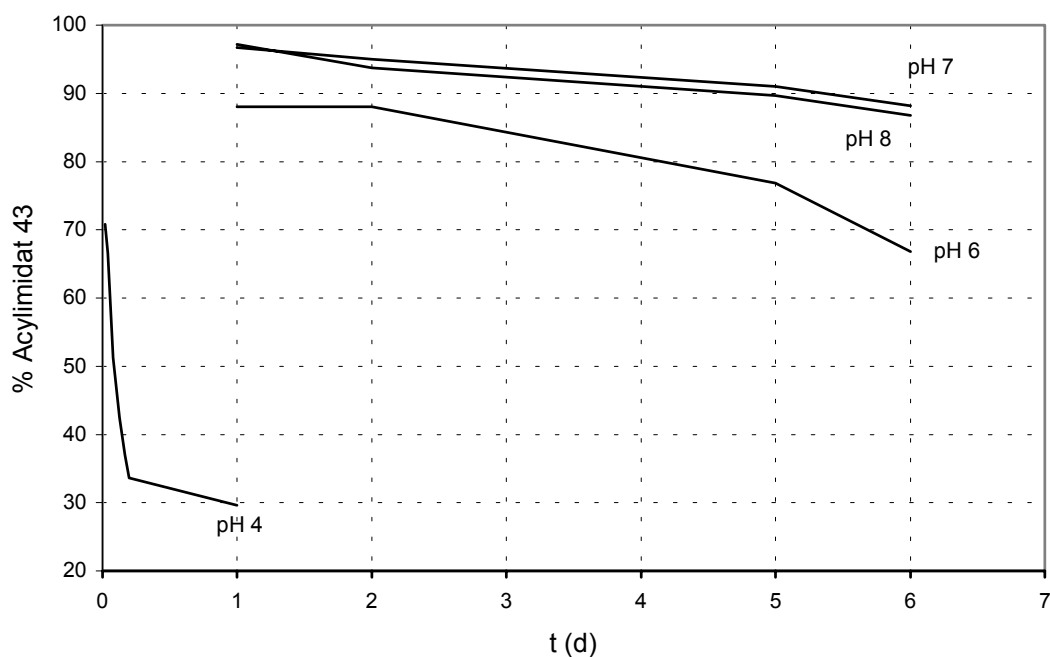


Abb. 92 Hydrolyse des Acylimidats **26** in verschiedenen Puffern

Bei Verwendung von Puffer pH 8 und 7 betrug der Anteil an nicht hydrolysiertem **26** auch nach sechs Tagen noch über 86%. Auch bei Rühren mit Puffer pH 6 ergab sich nach sechs Tagen noch ein Anteil von 68% an **26**. Wurde jedoch Puffer pH 4 eingesetzt, so fiel der prozentuale Anteil **26** bereits nach 30 Minuten auf 70% und betrug nach zwei Stunden nur noch 50%. Das Acylimidat **26** ist demnach im neutralen sowie leicht basischen und saurem pH-Bereich gut hydrolysestabil.

8.6 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde das 2-Aza-Analogon **26** des Melithiazol C-Methoxims (**5**) erfolgreich synthetisiert. Die C4,C5-Bindungsknüpfung *via* Aldol-Addition weist nur eine geringe Diastereoselektivität auf. Der *N*-analoge Pharmakophor ist *Z*-konfiguriert. Eine photochemische Isomerisierung des Acylimidats konnte nicht realisiert werden.

Die Gesamtausbeute der Synthese von **26** beträgt, ausgehend von **68**, 39.6% über 6 Stufen.

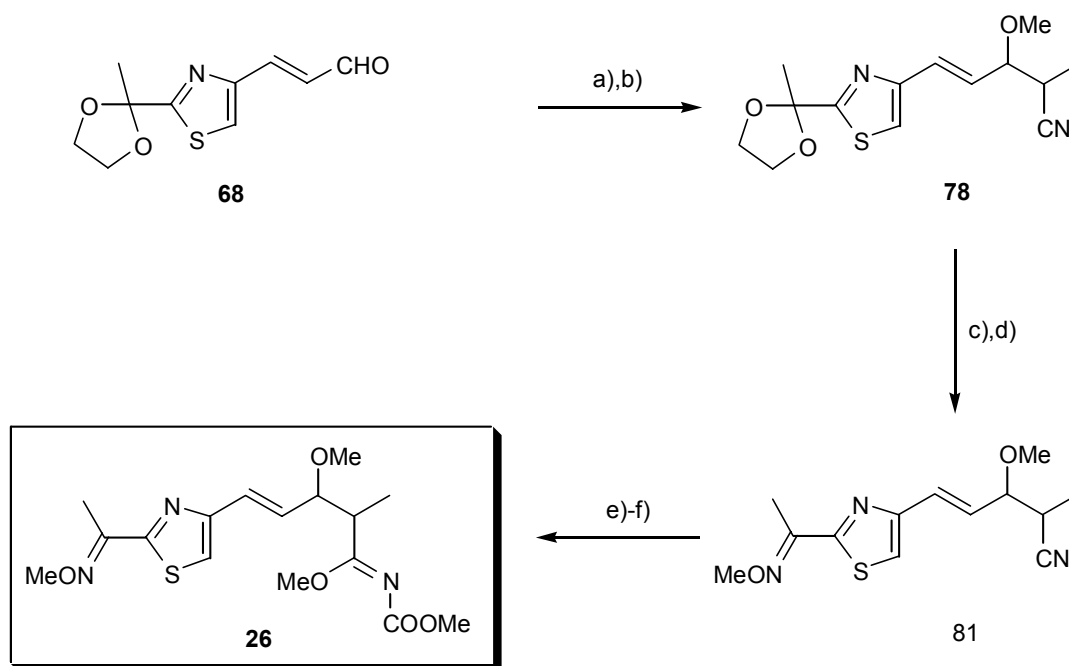


Abb. 93 Übersicht über die Synthese von **26**, ausgehend von **68**

a) Propionitril, n BuLi, THF, -78°C , 2 h, 95%. b) NaH, MeI, THF, 0°C bis RT, 1 h, 75%. c) 1N HCl, MeOH, 80°C , 30 min. 97%. d) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid, Pyridin, EtOH, 90 min., 97%. e)) MeOH, $\text{HCl}_{(\text{g})}$, 0°C , 2 h. f) 1N NaOH, CH_2Cl_2 , dann: Methylchloroformiat, Collidin, Hexan, 80°C , 1 h. 59%.

9 Synthese cyclischer Melithiazol C-Methoxim-Derivate

9.1 Vorüberlegungen

Melithiazol C-Methoxim (**5**) ist das bisher antifungisch wirksamste und dabei wenig toxische Derivat eines Melithiazols. Bei Anwendung auf der Pflanze weist es jedoch eine merklich kürzere Wirkungsdauer als Handelsprodukte auf. Als Begründung hierfür wurde eine photochemische oder evt. enzymkatalysierte hydrolytische Spaltung des Methoxims unter natürlichen Bedingungen in Betracht gezogen. Daher wurde eine Methoxim-Variante angestrebt, die einer Spaltung standhalten könnte. Fixiert man gedanklich die Kohlenstoffatome C12 und NOCH_3 des Methoxims (s. Abb. 94) über eine zusätzliche kovalente Bindung, so erhält man ein Isoxazolin - sozusagen ein cyclisches Oxim.

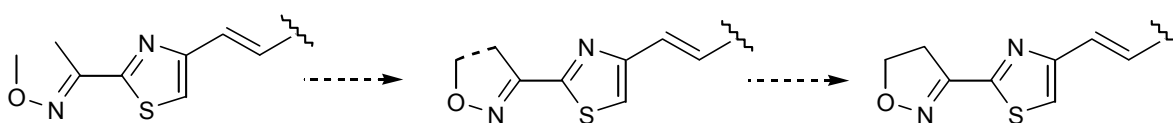


Abb. 94 Gedankliche Entwicklung vom Methoxim zum Isoxazolin

Die Synthesestrategie für ein dementsprechend derivatisiertes Melithiazol lehnt sich an die Synthese des Melithiazol C-Methoxim (**5**) in Kapitel 5.2 an: Die C7,C8-Bindung kann über eine STILLE-Kupplung geknüpft werden (s. Abb. 95). Das Vinylidiodid **57** ist bereits aus Kapitel 5.2 bekannt. Der außerdem benötigte Isoxazolinyli-thiazol-Baustein könnte ausgehend von 2,4-Dibromthiazol (**28**) in einer 1,3-dipolare Cycloaddition synthetisiert werden.

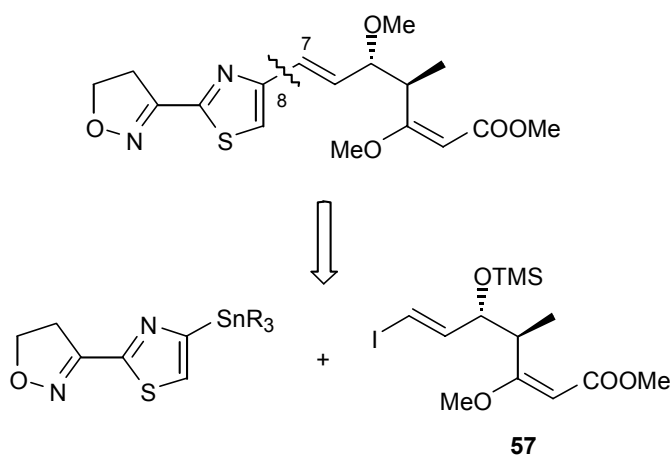


Abb. 95 Retrosynthese für ein Isoxazolin-Melithiazol-Derivat

9.2 Die 1,3-dipolare Cycloaddition: Darstellung des Isoxazolin-Derivats **86**

Isoxazoline wie der geplante Isoxazolinythiazol-Baustein werden bevorzugt in 1,3-dipolaren Cycloadditionen aus Nitriloxiden als dem Dipol und (substituierten) Doppelbindungssystemen als Dipolarophil dargestellt. Nitriloxide stellen Dipole des Propargyl-/Allenyl-Anion-Typ dar, die durch eine zwitterionische All-Oktett-Grenzformel beschrieben werden können:

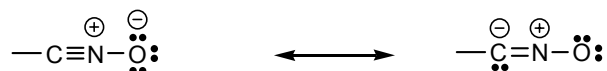


Abb. 96 Zwitterion-Grenzformel für Nitriloxide

Aufgrund stabilisierender Grenzorbital-Wechselwirkungen werden in der Regel einstufige 1,3-dipolare Cycloadditionen beobachtet. Unsubstituiertes Ethylen ist ein Dipolarophil mittlerer Elektronendichte, und die HOMO/LUMO-Wechselwirkungen des Cycloaddition-Übergangszustands sind meist im Betrag gering; es liegt daher in der Regel eine Cycloaddition vom langsameren Sustmann-Typ-II vor.^[100]

Für die *in situ* Generierung des Nitriloxids für die Synthese von **86** wurde zunächst 2,4-Dibromthiazol (**28**) mit ⁿBuLi lithiiert und mit Dimethylformamid formyliert (s. Abb. 97).^[76a] Die Ausbeute des 4-Brom-2-Carbaldehydthiazol **83** betrug nach säulenchromatographischer Reinigung 62%. Der Carbaldehyd **83** wurde im nächsten Schritt mit Hydroxylaminhydrochlorid und Pyridin in Methanol zum Oxim **84** umgesetzt, die Ausbeute betrug in diesem Schritt 95%. Durch Umsetzen des Oxims **84** mit *N*-Chlorsuccinimid konnte das Hydroxamsäurechlorid **85** hergestellt werden, das ohne weitere Reinigung direkt in der 1,3-dipolaren Cycloaddition eingesetzt wurde. Die Rohausbeute des Hydroxamsäurechlorids **85** betrug 90%.

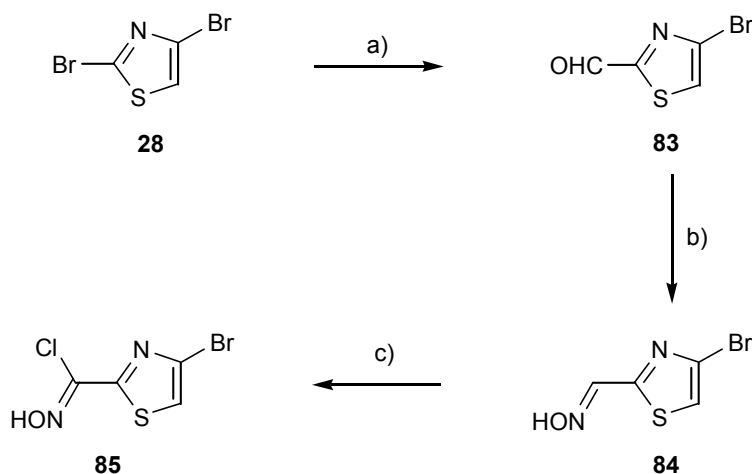


Abb. 97 Darstellung eines Hydroxamsäurechlorids **85** aus 2,4-Dibromthiazol (**28**)

a) ⁿBuLi, Dimethylformamid, -78°C bis RT, 3 h, 62% b) Hydroxylaminhydrochlorid, Pyridin, MeOH, RT, 60 min., 95%. c) *N*-Chlorsuccinimid, DMF, 4 h, RT, 90% Rohprodukt.

Aus dem Hydroxamsäurechlorid **85** ließ sich mit Triethylamin das dipolare Nitriloxid erzeugen, das *in situ* mit Ethylen das gewünschte Isoxazolin **86** bildete (s. Abb. 98). Die Ausbeute betrug, ausgehend vom Oxim **84**, 77% über zwei Stufen.

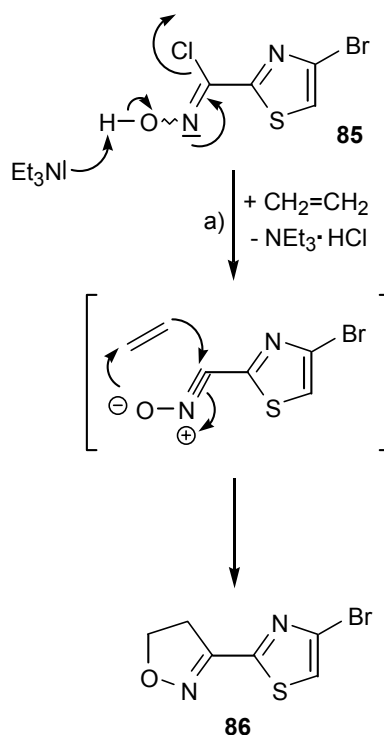


Abb. 98 Herstellung von **86** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition
a) Ethylen, Triethylamin, Ether, 0°C, 7 h, 77 % (ausgehend von **84**).

9.3 Synthese des Stannyls **87**, STILLE-Kupplung

Um aus dem Bromthiazol-Derivat **86** den Stannyl-Kupplungspartner für eine STILLE-Kupplung darzustellen, wurde **86** zunächst mit n BuLi und Tributylzinnchlorid in Ether umgesetzt. Es wurde jedoch keine Reaktion beobachtet, was auf die schlechte Löslichkeit von **86** bei Temperaturen unter -10°C in Ether zurückzuführen ist. Von diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch nicht abgewichen werden, da sonst die selektive C4-Lithiierung nicht mehr hätte gewährleistet werden können.

Stattdessen wurde **86** mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Hexamethyldizinn in Toluol zwei Stunden auf 100°C erhitzt (s. Abb. 99).^[76a] Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch zur Entfernung überschüssiger Zinnorganyle mit KF-Lösung gerührt, extraktiv aufgearbeitet und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Die Stannylverbindung **87** wurde in 77% Ausbeute erhalten.

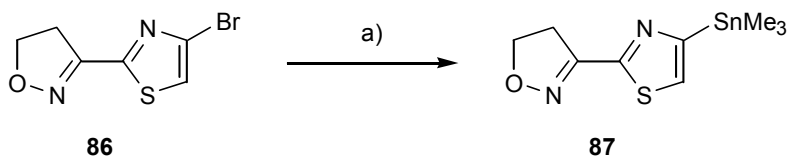


Abb. 99 Umwandlung des 4-Bromthiazols **86** in das 4-Trimethylstannyl-Thiazol **87**
a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{Me}_3)_2\text{Sn}_2$, Toluol, 100°C, 2 h, 77%.

Das so gewonnene Stannyl **87** konnte nun in einer STILLE-Kupplung mit dem Vinyljodid **57** gekuppelt werden. Um eine direkte Vergleichbarkeit der biologischen Daten mit denen des natürlichen Melithia-

zol C-Methoxims zu gewährleisten, wurde das (4*R*,5*S*)-Vinyljodid **57** für die Synthese verwendet. Bei Umsetzung von (4*R*,5*S*)-**57** und **87** unter den STILLE-Bedingungen ($\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, DMF, Raumtemperatur) die zum Melithiazol C-Methoxim führen (s. Kapitel 5) entstand kein Kupplungsprodukt. Erst bei zweistündigem Erhitzen von **57** und **87** mit 0.1 eq $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in Toluol auf 100°C kuppelten die beiden Reaktionspartner und **88** konnte in 44% Ausbeute isoliert werden (s. Abb. 100).

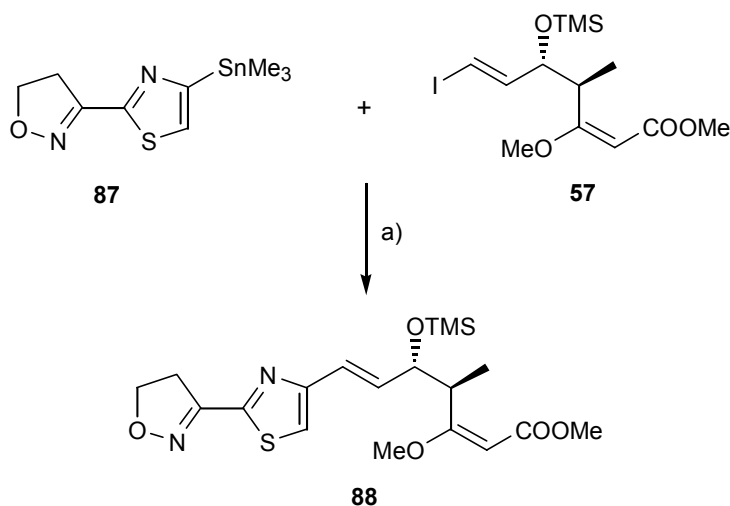


Abb. 100 STILLE-Kupplung zwischen Thiazolostannyl **87** und Vinyljodid **57** zu **88**

a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Toluol, 100°C, 2 h, 44%.

Die TMS-Schutzgruppe des STILLE-Produkts **88** konnte durch Umsetzung mit 1N Salzsäure bei 0°C in THF abgespalten werden (s. Abb. 101). Nach extraktiver Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts über PSC erhielt man 89% des Alkohols **89**, der anschließend unter PURDIE-Bedingungen in 49% Ausbeute zum Isoxazolin-Melithiazol-Derivat **90** methyliert werden konnte.

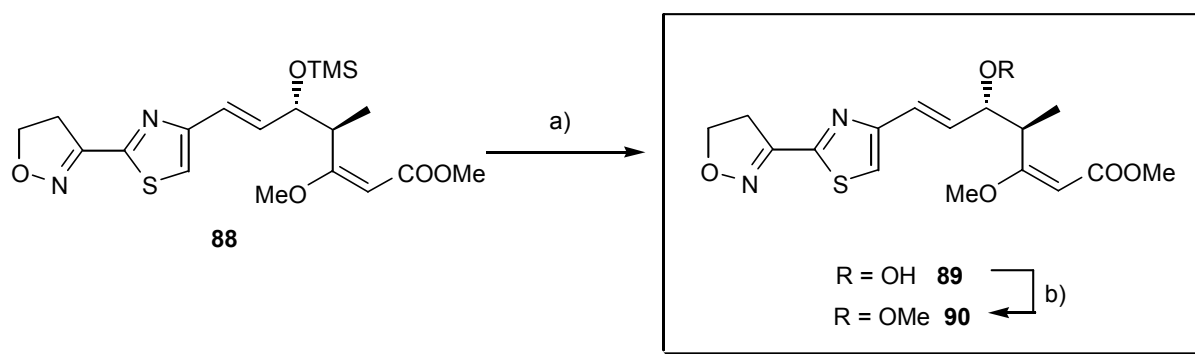


Abb. 101 Abspaltung der Schutzgruppe von **88** zu **89**, Methylierung zu Isoxazolin-Melithiazol **90**

a) 1N HCl, THF, 0°C, 10 min., 89% Ausbeute **89**. b) Ag_2O , MeI, Ether, RT, 2 d, 49%.

Zusätzlich zum Methylether **90** wurde bei der Methylierung in 20% Ausbeute ein δ -Lacton erhalten, wie es generell bei der O-Methylierung einer C5-Hydroxylgruppen in Gegenwart einer C1-Estergruppe auftritt (s. Kapitel 3).

Das Isoxazolin-Melithiazol-Derivat **90** kann, wie in Kapitel 9.1 dargelegt, als "cyclisches Derivat" des Melithiazol-C Methoxim (**5**) angesehen werden. Die Synthese verlief, ausgehend von (4*R*,5*S*)-Vinyl-iodid **57** und 2,4-Dibromthiazol (**28**), über acht Stufen in einer Gesamtausbeute von 6.7%.

9.4 Darstellung des Isoxazoly-Thiazol-Derivats **95**

Zu unserer Überraschung war das Isoxazolin-Melithiazol **90** gegen alle untersuchten Pilze völlig inaktiv. Dies schien nicht erklärbar, auch nicht durch den größeren Raumbedarf durch den zweiten Ring im Vergleich zum Melithiazol C-Methoxim. Schließlich ist das Melithiazol B (zwei Thiazolringe) fungizid aktiv. Es wurde daher vermutet, daß die fehlende Aktivität eventuell auf das fehlende π -System im Isoxazolinring zurückzuführen sein könnte. Daher wurde die Synthese eines entsprechenden Isoxazol-Analogons geplant.

Isoxazole können einerseits aus einer 1,3-dipolaren Cycloaddition unter Verwendung von Acetylen als Dipolarophil dargestellt werden, andererseits aber auch durch Oxidation von Isoxazolinen erhalten werden.

Die Versuche zur Oxidation des Isoxazolins **86** mit NiO_2 führten zur Zersetzung des Edukts, während die Oxidation mit MnO_2 keinen Umsatz zeigte. Daher wurde auf die Vorstufe **86** zurückgegriffen, die mit MnO_2 umgesetzt wurde. Nach sieben Tagen Erhitzen auf 85°C in Benzol erhielt man das Isoxazol **91** in 93% Ausbeute (s. Abb. 102).

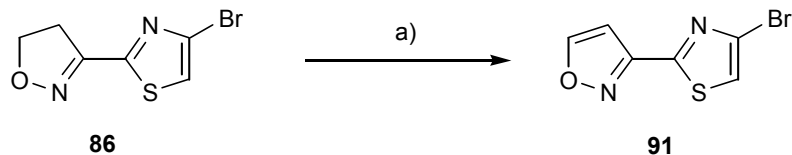


Abb. 102 Oxidation des Isoxazolins **86** zum Isoxazol **91**

a) MnO_2 , Benzol, 85°C, 7 d, 93%.

Das gewonnene Isoxazol-Derivat **91** wurde nun (wie in Abschnitt 9.3 für **86** beschrieben) zunächst durch Reaktion mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Hexamethyldizinn in das Trimethylstannylthiazol **92** umgesetzt (s. Abb. 103), das dann mit **57** zum STILLE-Produkt **93** gekuppelt wurde. Das Kupplungsprodukt **93** konnte durch Behandeln mit 1N HCl bei 0°C zum Alkohol **94** umgesetzt werden. **94** ließ sich abschließend unter PURDIE-Bedingungen in den Methylether **95** überführen.

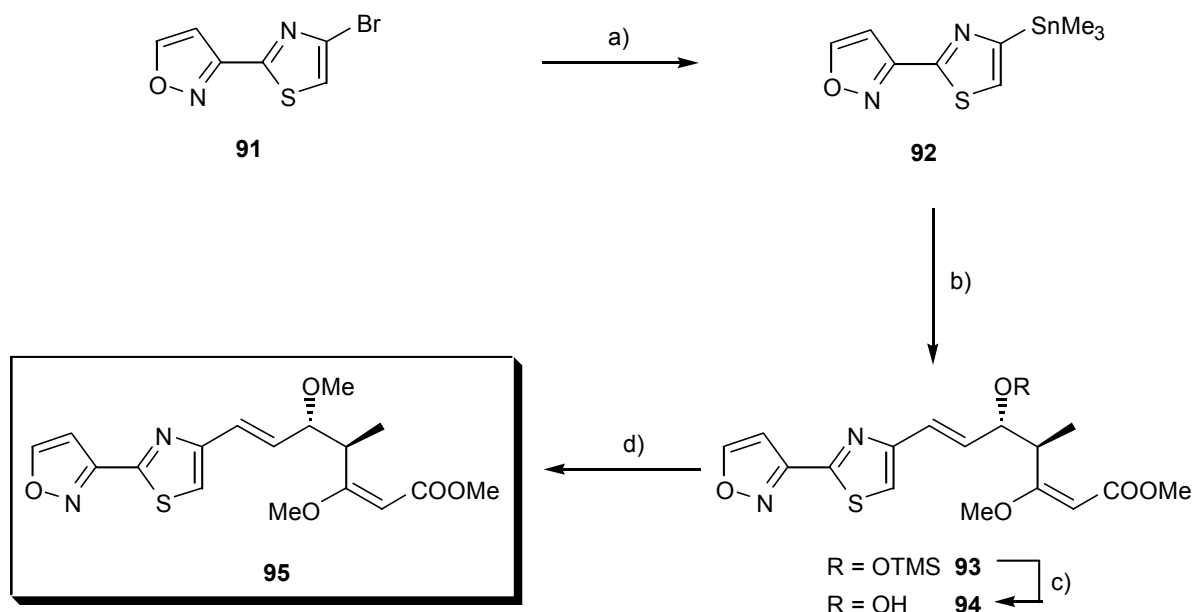


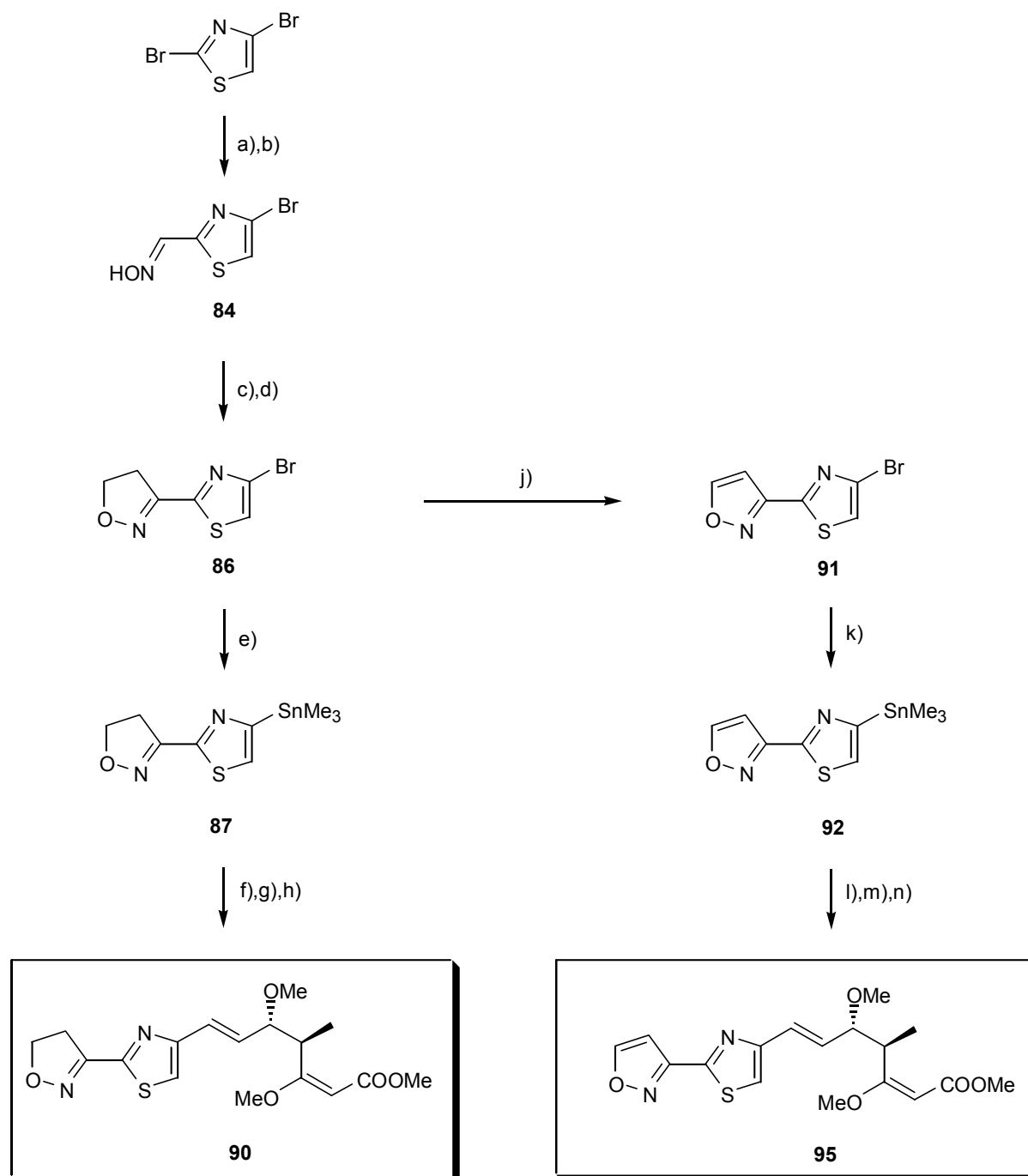
Abb. 103 Synthese des Isoxazol-Melthiazols **95**, ausgehend vom 4-Brom-2-Isoxazolthiazol **91**
 a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{Me}_3)_2\text{Sn}_2$, Toluol, 100°C , 2 h, 58%. b) **57**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Toluol, 100°C , 2.5 h, 40%. c) 1N HCl, THF, 0°C , 10 min., 90% Ausbeute **55**. d) Ag_2O , MeI, Ether, RT, 2 d, 43%.

Die Gesamtausbeute des Isoxazol-Melithiazols **95** beträgt ausgehend von **86** 8.3% über fünf Stufen.

9.5 Zusammenfassung

Kapitel 9 stellt die Synthese der Isoxazolin- und Isoxazol-substituierten Melithiazole **90** und **95** vor. Die zentrale Zwischenstufe Isoxazolin-Bromthiazol **86** wird über eine 1,3-dipolare Cycloaddition generiert. Aus **86** kann durch Oxidation wiederum das Isoxazol-Bromthiazol **91** synthetisiert werden. Die Bromthiazole **86** und **91** können in STILLE-Kupplungen mit dem Vinyljodid **57** zu Melithiazolvorstufen umgesetzt werden.

Das Isoxazolin-Melithiazol-Derivat **90** kann in einer achtstufigen Synthese mit 6.7% Gesamtausbeute synthetisiert werden, die Gesamtausbeute des Isoxazol-Melithiazols **95** beträgt 8.3% über fünf Stufen.

Abb. 104 Übersicht Synthese von **90** und **95**

a) n BuLi, Dimethylformamid, -78°C bis RT, 3 h, 62% b) Hydroxylaminhydrochlorid, Pyridin, MeOH, RT, 60 min., 95%. c) *N*-Chlorsuccinimid, DMF, 4 h, RT, ca. 90% Rohprodukt. d) Ethylen, Triethylamin, Ether, 0°C , 7 h, 77 % (ausgehend von **84**) e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{Me}_3)_2\text{Sn}_2$, Toluol, 100°C , 2 h, 77%. f) **57**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Toluol, 100°C , 2 h, 44%. g) 1N HCl, THF, 0°C , 10 min., 89% Ausbeute **89**. h) Ag_2O , MeI, Ether, RT, 2d, 49%. j) MnO_2 , Benzol, 85°C , 7d, 93%. k) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{Me}_3)_2\text{Sn}_2$, Toluol, 100°C , 2 h, 58%. l) **57**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Toluol, 100°C , 2 h, 40%. m) 1N HCl, THF, 0°C , 10 min., 90% Ausbeute **55**. n) Ag_2O , MeI, Ether, RT, 2 d, 43%.

10 Synthese von C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxim

10.1 Übersicht und Retrosynthese

Besonders auf dem Gebiet der α -verknüpften β -Methoxyacrylaten wie den Strobilurinen gab es in der Entwicklung marktreifer Fungizide vielfältige Strukturvariationen^[8,12,15]. Neben der Pharmakophorvariation und der Einführung der C4,C5-Arenbrücke wie in Kresoxim Methyl war eine weitere wichtige Entwicklung der Ersatz der C6,C7-Doppelbindung durch eine leichter synthetisierbare Heteroatombrücke (Ether, Oxim etc.).

1998 wurden von ROSSI ET AL.^[35] zwei Moleküle mit C6,C7-Dreifachbindungen und einem α -verknüpften β -Methoxyacrylatpharmakophor vorgestellt (s. Abb. 105). Daten über die biologische Wirksamkeit fehlten jedoch. Der Schlüsselschritt zur Darstellung dieser Verbindungen ist eine palladiumkatalysierte C3,C4-Verknüpfung.

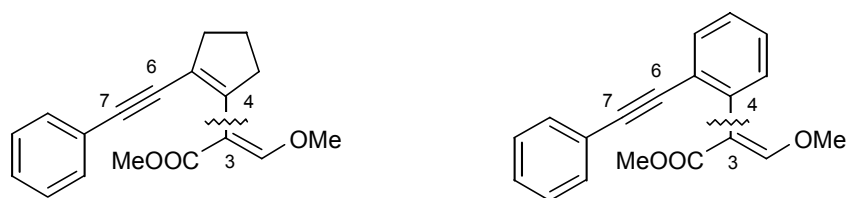


Abb. 105 Synthese α -verknüpfter β -Methoxyacrylate mit C6,C7-Dreifachbindung nach Rossi^[35]

β -Substituierte β -Methoxyacrylate mit einer C6,C7-Dreifachbindung sind bisher nicht bekannt. Die Synthese derartiger Verbindungen könnte Aufschluß über den Einfluß einer erhöhten Rigidität des Moleküls auf die biologische Aktivität geben. Angeregt durch die bisherigen C7,C8-Bindungsknüpfungen (Kapitel 3 und 5) wurde auch hier der wichtigste Retrosyntheseschritt durch die C7,C8-Bindung gelegt (s. Abb. 106). Die Acetylenzwischenstufe, die sich hieraus ergibt, wäre auch als Zwischenstufe für die *trans*-selektive Addition von Catecholboran an die Dreifachbindung attraktiv, wodurch ein Borsäure-Derivat für SUZUKI-Kupplungen zu Melithiazol-Derivaten^[27] zur Verfügung stünde.

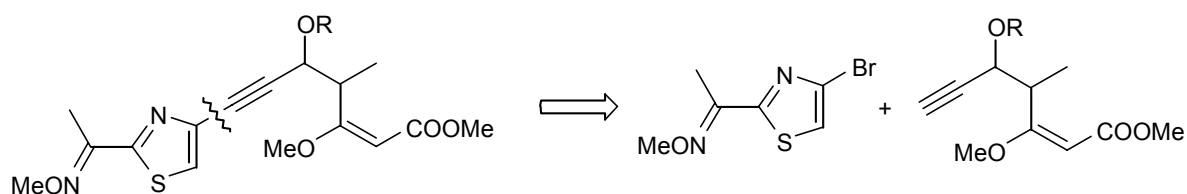
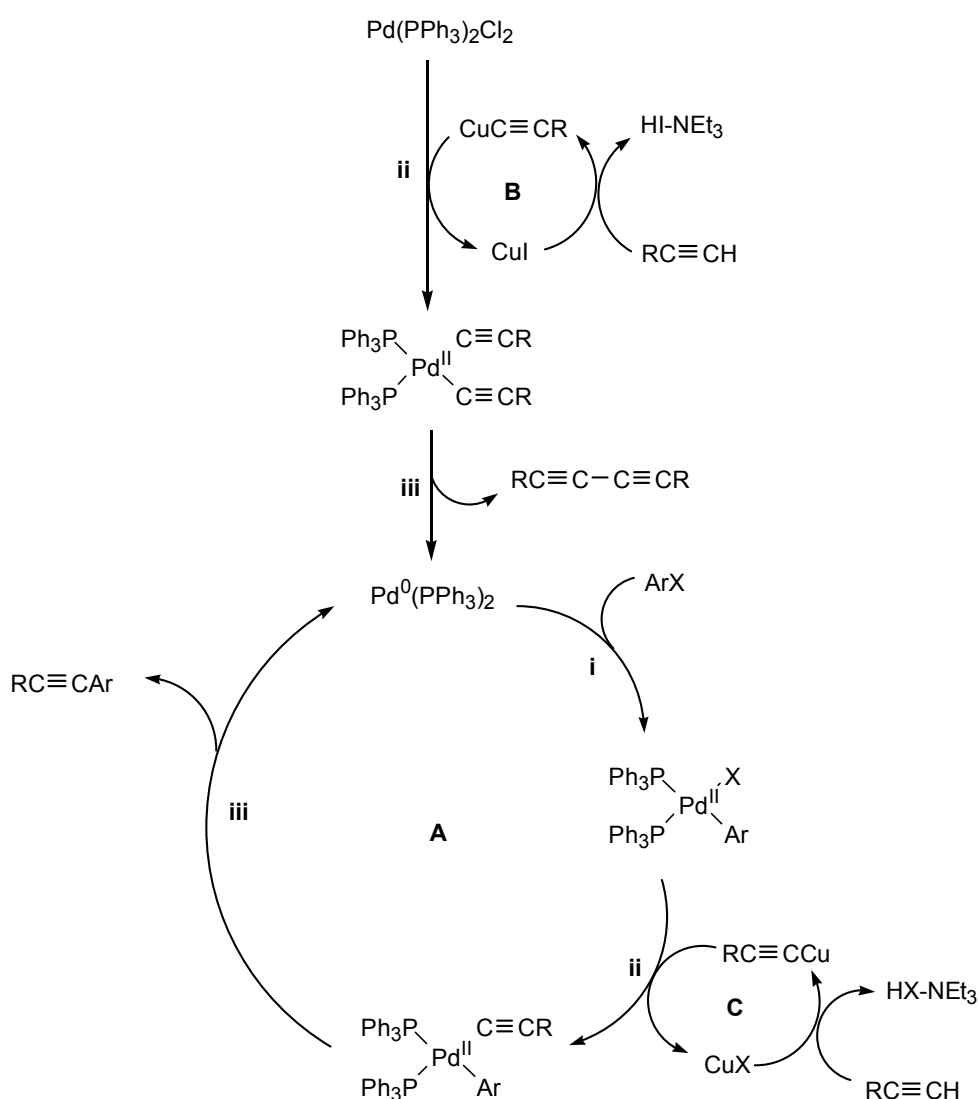


Abb. 106 Retrosynthese eines C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxims

10.2 Die SONOGASHIRA-Kupplung

Für die C,C-Verknüpfung eines sp -hybridisierten und eines sp^2 -hybridisierten C-Atoms sind mehrere Methoden bekannt.^[101] Ein Beispiel ist die STEPHENS-CASTRO-Reaktion, bei der ein Cu-substituiertes Alkynyl mit einem Arylhalogenid unter Baseneinfluß kuppelt.

Die direkte Kupplung terminaler Alkine mit sp^2 -Halogeniden oder -Triflaten kann mit einem Pd-Katalysator wie $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und CuI als Co-Katalysator in Amin-Lösungsmitteln erzielt werden (SONOGASHIRA-Kupplung, s. Abb. 107). Die eigentlich aktive $Pd(0)$ -Spezies $Pd(0)(PPh_3)_2$ wird durch reduktive Eliminierung eines intermediären Pd-Acetylid-Komplex gebildet (Cyclus B), der aus $PdCl_2(PPh_3)_2$ und einem terminalen Acetylen generiert wird. Die teilweise Bildung eines Dimerisats des Acetylens als Nebenprodukt ist daher zwangsläufig.



i oxidative Addition, ii Transmetallierung, iii reduktive Eliminierung

Abb. 107 Mechanismus der SONOGASHIRA-Kupplung

Eine oxidative Addition des Arylhalogenids an die Pd(0)-Spezies führt zu einem Pd(II)-Komplex, der durch die Transmetallierung mit einem Cu-substituierten Acetylen (gebildet in Cyclus C) die zu kupplenden Komponenten fixiert. Durch die reduktive Eliminierung des Kupplungsprodukts wird die aktive Pd(0)-Spezies regeneriert.

10.3 Synthese

Für die palladiumkatalysierte Darstellung des C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxim **99** sollte zunächst aus dem auf S. 35 beschriebenen Alkohol **46** über eine Oxidation und eine GRIGNARD-Reaktion der Propargyl-Alkohol **96** synthetisiert werden, der anschließend an der Hydroxylfunktion als TMS-Ether geschützt werden muß, um eine Lacton-Bildung unter SONOGASHIRA-Bedingungen (Triethylamin, 60°C, siehe Kapitel 3) zu verhindern.

46 wurde mit dem DESS-MARTIN-Periodinan^[64] zum Aldehyd **47** oxidiert und der Aldehyd sofort bei -78°C mit Ethynylmagnesiumbromid umgesetzt. Der entstandene Alkohol **96** wurde in einer Ausbeute von 44% (über zwei Stufen) und einem *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis von 1:4 erhalten (s. Abb. 108). Die Diastereoselektivität erklärt sich auf die gleiche Weise wie bei der Synthese von **55** (siehe Kapitel 5) über eine Chelatkontrolle bei der GRIGNARD-Reaktion. Der Propargylalkohol **96** wurde mit TMS-Triflat und 2,6-Lutidin in einer Ausbeute von 75% zum Trimethylsilylether **97** umgesetzt.

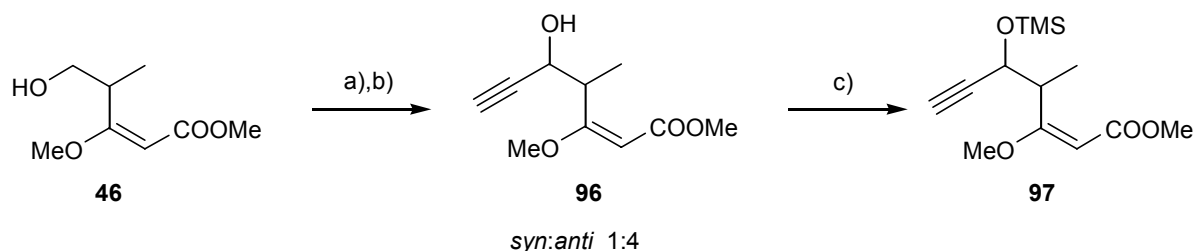


Abb. 108 Synthese des Propargyl-Alkohols **96**, Umsetzung zum Trimethylsilylether **97**

a) DESS-MARTIN-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 30 min., quant. b) Ethynylmagnesiumbromid, THF, -78°C, 3 h, 44%. c) TMS-Triflat, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0°C, 90 min., 75 %.

Der Silylether **97** konnte im nächsten Schritt mit dem 4-Brom-2-(1-methoxyiminoethyl)thiazol-Baustein **35** (s. Kapitel 3) in einer SONOGASHIRA-Kupplung mit 0.05 Äquivalenten Cul und 0.05 Äquivalenten Pd(PPh₃)₂Cl₂ in Triethylamin bei 60°C in das Alkynylthiazol **98** umgesetzt werden (s. Abb. 109).

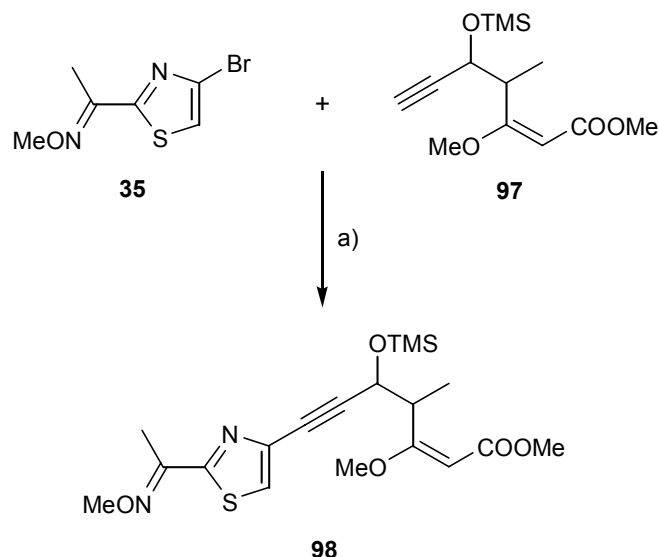


Abb. 109 SONOGASHIRA-Kupplung von **35** und **97**

a) Et_3N , CuI , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 3 h, 60°C .

Die Zielverbindung **98** ließ sich von den Nebenprodukten, vor allem vom Dimerisat von **97**, das sich aus dem katalytischen Cyclus B ergibt (s. Abb. 107), säulenchromatographisch nicht abtrennen. Es wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt.

Dazu wurde **98** zunächst mit 1N Salzsäure zur Abspaltung der TMS-Gruppe behandelt und nach Aufarbeitung mit $\text{MeI}/\text{Ag}_2\text{O}$ im Ultraschallbad methyliert (s. Abb. 110). Nach säulenchromatographischer Reinigung und PSC erhielt man ausgehend von **97** 16% eines Stereoisomerengemischs von **99**, das aus C4/C5-Diastereomeren und Methoxim-E/Z-Isomeren bestand. Die (Z)-*anti*-**99**-Fraktion konnte in 5% Ausbeute als reines Stereoisomer erhalten werden.

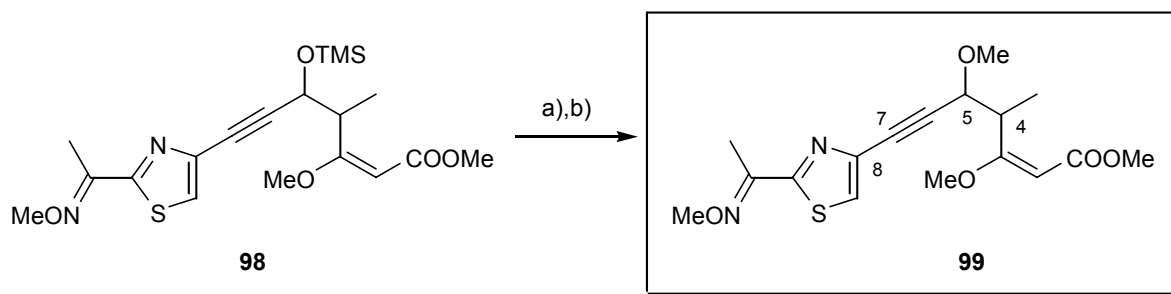


Abb. 110 Abspaltung der TMS-Schutzgruppe von **98** und Methylierung zu **99**

a) 1N HCl , THF, 0°C , 10 min. b) MeI , Ag_2O , Ether, 40°C , Ultraschall. 16% Ausbeute ausgehend von **97**

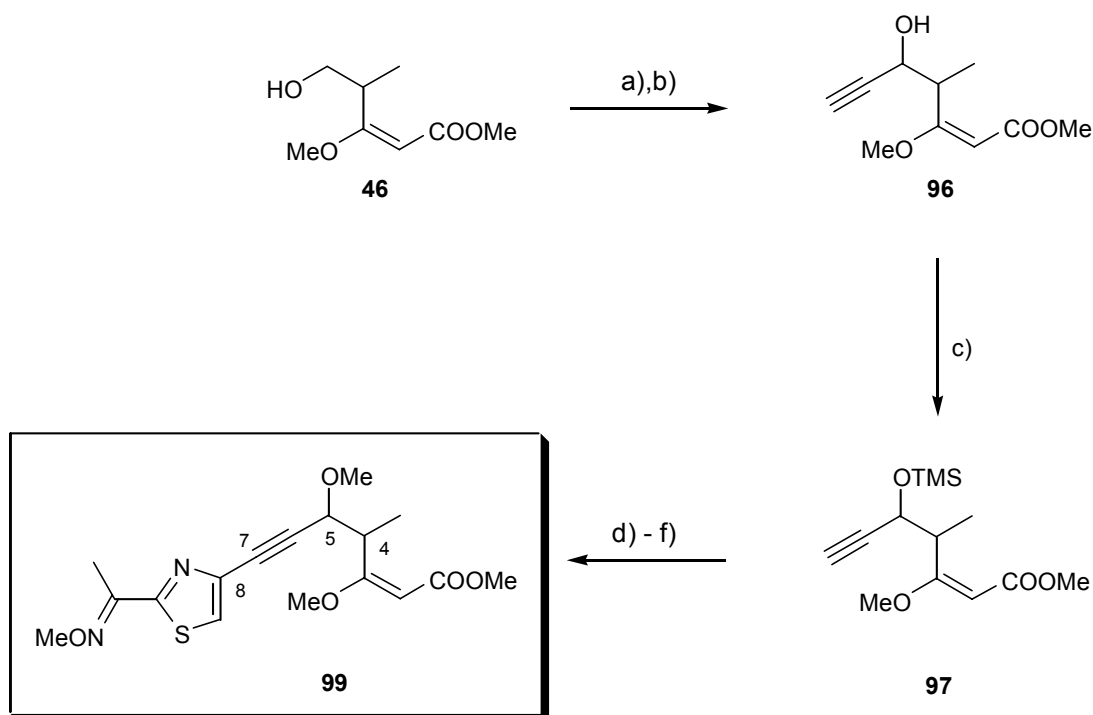
Die ^1H -NMR-Daten des erhaltenen (Z)-*anti*-**99** stimmen gut mit denen von Melithiazol C-Methoxim (**5**) überein. Auffällige Unterschiede zwischen den ^1H -NMR-Spektren sind natürlich das Fehlen der H6- und H7-Signale sowie die Aufspaltung von H5 als Dublett statt als Doppeldublett aufgrund des fehlenden H6-Protons.

Tabelle 7 Ausgewählte NMR-Daten von (Z)-*anti*-**99** und (Z)-*anti*-**5**

	(Z)- <i>anti</i> - 99	(Z)- <i>anti</i> - 5
H4	4.35, dq, $J = 8.2$ Hz, 6.8 Hz	4.15, dq, $J = 7.5$ Hz, 7.0 Hz
H5	4.27, d, $J = 8.6$ Hz	3.79, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.7 Hz

10.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wird die Synthese des C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxim **99** ausgehend von 4-Brom-2-(1-methoxyiminoethyl)thiazol (**35**) und einem Ethinylbaustein **96** über eine SONOGASHI-RA-Kupplung vorgestellt. Die Gesamtausbeute der sechsstufigen Synthese beträgt 5% bezogen auf eingesetztes 4-Brom-2-(1-methoxyiminoethyl)thiazol (**35**).

**Abb. 111** Zusammenfassung der Synthese von **99** über eine SONOGASHIRA-Kupplung

a) DESS-MARTIN-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 30 min., quant. b) Ethinylmagnesiumbromid, THF, -78°C , 3 h, 44%. c) TMS-Triflat, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 90 min., 75 %. d) Et_3N , CuI , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, 3 h, 60°C . e) 1N HCl, THF, 0°C , 10 min. f) MeI, Ag_2O , Ether, 40°C , Ultraschall. 16% Ausbeute (d-f).

11 Biologische Aktivität von Melithiazolderivaten

Zur Untersuchung der biologischen Aktivität ausgewählter Melithiazol-Derivate aus dieser Arbeit wurden Blättchendiffusionstests an verschiedenen Hefen und Pilzen sowie Untersuchungen zur Hemmung der NADH-Oxidation an Rinderherzmitochondrien und zur Cytotoxizität an Mausfibroblasten (Zelllinie L929) durchgeführt.

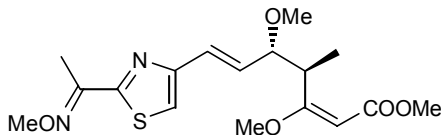
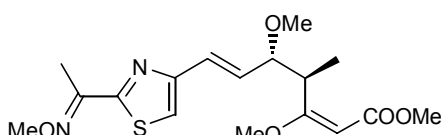
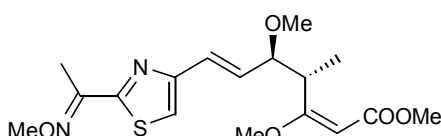
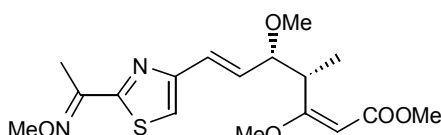
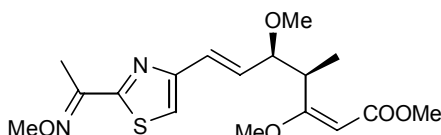
Die Untersuchung der vier möglichen C4,C5-Stereoisomeren von Melithiazol C-Methoxim (**5**) zeigt, daß die Einhaltung der natürlichen absoluten (4*R*,5*S*)-Stereochemie unabdingbar für eine gute antifungische Aktivität ist (s. Tabelle 8). Das durch Racematspaltung und STILLE-Kupplung erhaltene (4*S*,5*R*)-Enantiomer des Melithiazol C-Methoxims (**5**) ist in allen Tests völlig inaktiv, ebenso das (4*R*,5*R*)-**5**. Für das (4*S*,5*S*)-**5** ergibt sich eine schwache Aktivität im Blättchendiffusionstest. Offenbar ist die Einhaltung der natürlichen C5-Stereochemie besonders wichtig für die biologische Aktivität. Trotz dieses eindeutigen Beweises für die Wichtigkeit der C4,C5-Stereochemie für die antifungische Wirksamkeit weist auch das stereounselektiv dargestellte *rac.* (\pm)-**5** (*syn:anti* 6:4) eine gute Aktivität auf (s. Tabelle 9). Das aus der EVANS-Aldolreaktion gewonnene (4*R*,5*S*)-**5** dagegen ist (trotz der guten Übereinstimmung der spektroskopischen Daten, auch des Drehwertes, mit dem aus Myxothiazol A gewonnenem Melithiazol C-Methoxims) nicht ganz so aktiv wie das aus Myxothiazol A gewonnene Melithiazol C-Methoxim (s. Tabelle 9).

Bemerkenswert sind die Ergebnisse der biologischen Tests für das C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxim **99**. Obwohl nur das racemische *anti*-**99** getestet wurde, konnte eine hohe antifungische Aktivität im Blättchendiffusionstest beobachtet werden (s. Tabelle 10). Offenbar ist die erhöhte Rigidität im C6,C7-Bereich und die Ausrichtung der Seitenkette von Vorteil für die Wirksamkeit des Moleküls bei der Atmungshemmung.

Die Modifikation der Methoxim-Gruppe von Melithiazol C-Methoxim zur Isoxazolin-Gruppe in (4*R*,5*S*)-**90** führte zum völligen Verlust der biologischen Aktivität (s. Tabelle 10). Der Grund hierfür kann nicht die veränderte Raumerfüllung sein, da z.B. Melithiazol B (zwei Thiazolringe) eine gute antifungische Aktivität aufweist. Da vermutet wurde, daß das fehlende π -System des Isoxazolinringes verantwortlich für den Aktivitätsverlust sei, wurde das Melithiazol C-Isoxazol (4*R*,5*S*)-**95** ebenfalls synthetisiert. Dieses Derivat wies im Blättchendiffusionstest eine schwache Aktivität auf.

Das 2-Aza-Analogon **26** war in allen Testsystemen völlig inaktiv (s. Tabelle 10). Dies war aufgrund der nicht Melithiazol C-Methoxim entsprechenden Z-Konfiguration des Pharmakophors zu erwarten.

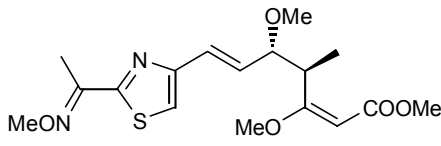
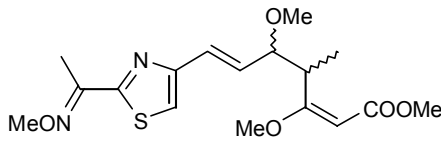
Tabelle 8 Testergebnisse der biologischen Aktivitäten für vier mögliche Stereoisomere von **5**, gewonnen aus Racematspaltung und STILLE-Kupplung (Kapitel 5)

	Hemmhöfe bei 2 µg/Blättchen [mm]				L929 ^[e]	NADH ^[f]
	Ca a ^[a]	Tp m ^[b]	Bo c ^[c]	Py d ^[d]		
 (4R,5S)-5 , semisynthetisch aus Myxothiazol A	27	28	28	24	150	135
 (4R,5S)-5	28	28	36	58	400	85
 (4S,5R)-5	0	0	0	0	> 4000	> 8097
 (4S,5S)-5	12	14	17	17	> 4000	> 8097
 (4R,5R)-5	0	0	0	0	> 4000	> 8097

[a] *Candida albicans*[b] *Trichophyton mentagrophytes*[c] *Botrytis cinerea*[d] *Pythium debaryanum*[e] Toxizität bei Mausfibroblasten der Zelllinie L929 (IC₅₀) in ng/mL

[f] Hemmung der NADH-Oxidation in Rinderherzmitochondrien in ng/mL

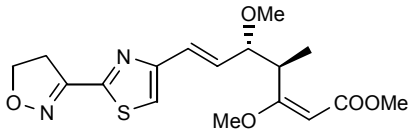
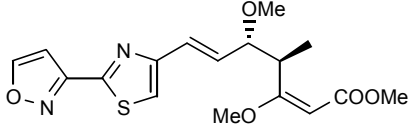
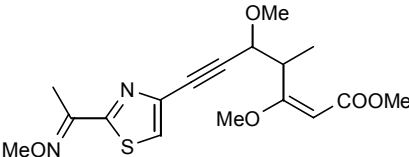
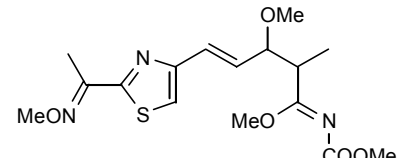
Tabelle 9 Testergebnisse der biologischen Aktivitäten für Melithiazol C-Methoxim (**5**), gewonnen aus Aldol-Reaktionen

	Hemmhöfe bei 2 µg/Blättchen [mm]				L929 ^[e]	NADH ^[f]
	Ca a ^[a]	Tp m ^[b]	Bo c ^[c]	Py d ^[d]		
 <p>(4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5 (EVANS-Aldol-Reaktion)</p>	34	30	28	20	400	370
 <p><i>rac</i>-5 (stereounselektive Aldol-Reaktion)</p>	34	33	33	46	1000	740

[a] *Candida albicans*[b] *Trichophyton mentagrophytes*[c] *Botrytis cinerea*[d] *Pythium debaryanum*[e] Toxizität bei Mausfibroblasten der Zelllinie L929 (IC₅₀) in ng/mL

[f] Hemmung der NADH-Oxidation in Rinderherzmitochondrien in ng/mL

Tabelle 10 Testergebnisse der biologischen Aktivitäten für cyclische Analoga von Melithiazol C-Methoxim, C6,C7-Bisdehydro-Analogen und 2-Aza-Analogen

	Hemmhöfe bei 2 µg/Blättchen [mm]				L929 ^[e]	NADH ^[f]
	Ca a ^[a]	Tr m ^[b]	Bo c ^[c]	Py d ^[d]		
 (4R,5S)-95	0	0	0	0	> 4000	> 8097
 (4R,5S)-95	15	16	14	21	> 4000	> 8097
 99 (C4,C5-<i>anti</i>)	38	36	30	25	140	409
 26 (C4,C5-<i>anti</i>)	0	0	-	-	> 4000	> 8097

[a] *Candida albicans*[b] *Trichophyton mentagrophytes*[c] *Botrytis cinerea*[d] *Pythium debaryanum*

[e] Toxizität bei Mausfibroblasten der Zelllinie L929 (IC50) in ng/mL

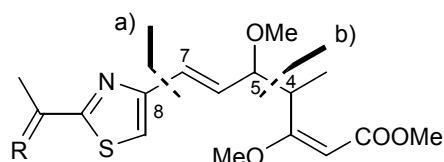
[f] Hemmung der NADH-Oxidation in Rinderherzmitochondrien in ng/mL

12 Zusammenfassung

12.1 Totalsynthesen von Melithiazol C und Melithiazol C-Methoxim

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden vier Totalsynthesen von Melithiazol C und Melithiazol C-Methoxim vorgestellt (s. Abb. 112). Ziel diesen Teils der Arbeit war die Entwicklung von Totalsynthesen für Melithiazole und die Synthese aller möglichen C4,C5-Stereoisomere von Melithiazol C-Methoxim, um in biologischen Tests die Bedeutung der natürlichen absoluten Stereochemie für die biologische Aktivität zu untersuchen.

Die Totalsynthesen bedienen sich der C7,C8-Bindungsknüpfung über STILLE- und HECK-Kupplung, stereounselektiver C4,C5-Aldoladdition sowie einer stereoselektiven C4,C5-EVANS-Aldoladdition. Enantiomerenreines Melithiazol C-Methoxim konnte, außer durch stereoselektive C4,C5-EVANS-Aldoladdition, durch Verwendung einer C4-enantiomerenreinen Vorstufe bei der STILLE-Kupplung erhalten werden.



R = NOME Melithiazol C-Methoxim (**5**)

R = O Melithiazol C (**4**)

Abb. 112 Hauptsyntheschnitte der Melithiazol C- und Melithiazol C-Methoxim-Synthese

- a) C7,C8-Bindungsknüpfung durch STILLE- oder HECK-Kupplung
b) C4,C5-Bindungsknüpfung durch stereounselektive Aldoladdition oder stereoselektiver EVANS-Aldoladdition

Die erste Totalsynthese bediente sich der HECK-Kupplung zwischen einer Enon-Zwischenstufe und entsprechender Thiazolbausteinen zur Knüpfung der C7,C8-Bindung von Melithiazol C und Melithiazol C-Methoxim. Die Reduktion der C5-Carbonylfunktion der HECK-Produkte unter LUCHE-Bedingungen verlief diastereoselektiv, was wahrscheinlich auf eine Chelatkontrolle zurückgeführt werden kann. Melithiazol C-Methoxim konnte über sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 6% synthetisiert werden. Die Synthese von Melithiazol C gelang über acht Stufen in 4% Ausbeute. Die auftretenden stereoisomeren Produkte beider Zielmoleküle konnten teilweise getrennt werden. Die Enonzwischenstufe **27** könnte, ähnlich dem PATTENDEN-Aldehyd, für die Synthese (neuer) heteroarylvarierter Melithiazole zur Verfügung stehen.

In einer weiteren Totalsynthese von Melithiazol C-Methoxim erfolgte die wichtigste Bindungsknüpfung ebenfalls über die C7,C8-Bindung. In diesem Fall wurde jedoch für diese Synthese die STILLE-Kupplung gewählt. Um die vier möglichen C4,C5-Stereoisomeren des Melithiazol C-Methoxim auf ihre biologische Aktivität untersuchen zu können, wurden in dieser Synthese ein Stereozentrum über die Ra-

cematspaltung einer Vorstufe festgelegt. Eine folgende GRIGNARD-Reaktion erfolgte mit einer gewissen Diastereoselektivität, die auf Chelatkontrolle zurückgeführt wird. Die resultierenden Reaktionsprodukte konnten chromatographisch in die vier möglichen C4,C5-Stereoisomeren getrennt werden. Die Gesamtausbeute dieser Reaktion beträgt 2% über 10 Stufen. Das Vinyljodid **57** könnte als Ausgangsstoff für neue, heteroarylvarierte Melithiazole dienen.

Eine kurze Totalsynthese von Melithiazol C-Methoxim bediente sich einer Aldol-Reaktion zur C4,C5-Bindungsknüpfung. Diese Reaktion war bezogen auf die C4,C5-Stereozentren stereochemisch beinahe völlig unselektiv. Melithiazol C-Methoxim konnte über 4 Stufen in einer Gesamtausbeute von 11% erhalten werden.

Eine stereoselektive Synthese von Melithiazol C-Methoxim verwendete eine EVANS-Aldol-Reaktion zur kontrollierten Einführung der C4,C5-Stereozentren. Nach Abspaltung des EVANS-Auxiliars und einer Schutzgruppe konnte das Resultat in einer Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden. In dieser Reaktion betrug die Gesamtausbeute 4.1% über 12 Stufen, das Produkt besitzt dieselbe C4,C5-Stereochemie wie natürliches Melithiazol C oder daraus hergestelltes Melithiazol C-Methoxim.

12.2 Synthese eines 2-Aza-Analogons des Melithiazol C-Methoxim

In einem weiteren Teil der Arbeit wurde ein 2-Aza-Analogon von Melithiazol C-Methoxim synthetisiert. Auch in dieser Reaktionssequenz ist die wichtigste Reaktion zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts eine Aldolreaktion, zwischen dem Aldehyd **68** und Propionitril. Das entstehende Nitril kann in einer PINNER-Reaktion und anschließender Acylierung in das acylierte Imidat überführt werden, das als 2-Aza-Analogon des α -verknüpften β -Methoxyacrylatpharmakophors betrachtet werden kann. Die natürliche *E*-Konformation des Pharmakophors wird jedoch durch das acylierte Imidat nicht imitiert. Erwartungsgemäß ist das Derivat biologisch nicht aktiv. Die Gesamtausbeute der Synthese beträgt 39.6% über 7 Stufen.

12.3 Synthese eines Isoxazolin- und eines Isoxazol-derivatisierten Melithiazols

Zur kovalenten Verankerung des Methoximrestes wurde die Synthese eines Melithiazol-Isoxazolins geplant. Durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition konnte ein Isoxazolin-substituierter Thiazolbaustein synthetisiert werden, durch dessen Oxidation ebenfalls ein Isoxazol-Thiazol zugänglich wurde. Durch eine STILLE-Kupplung konnten aus diesen Thiazolbausteinen ein Isoxazol- und ein Isoxazolin-substituiertes Melithiazol synthetisiert werden. Die Gesamtausbeute beträgt in beiden Fällen etwa 1% über 17 bzw. 18 Stufen (ausgehend von Acetondicarbonsäuremethylester).

12.4 Synthese des C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol C-Methoxim

Durch Knüpfung der C7,C8-Bindung mittels einer SONOGASHIRA-Kupplung konnte ein C6,C7-Bisdehydro-Analogon des Melithiazol C-Methoxims synthetisiert werden. Der hierfür notwendige Propargylalkohol wurde wiederum über eine GRIGNARD-Reaktion synthetisiert, bei der chelatkontrollierte Diastereoselektivität im Verhältnis 1:4 *syn:anti* auftrat. Die Gesamtausbeute betrug ausgehend von **46** 5% über 5 Stufen.

12.5 Biologische Aktivität von synthetischen Melithiazolen

Bei der Untersuchung der biologischen Aktivität der vier möglichen C4,C5-Stereoisomere von Melithiazol C-Methoxim wurde deutlich, daß die Einhaltung der natürlichen C4,C5-Stereochemie zur Erhaltung der biologischen Aktivität absolut notwendig ist.

Das neue Isoxazolin- bzw. Isoxazol-Melithiazol war nicht oder nur schwach aktiv. Das C6,C7-Bisdehydro-Melithiazol zeigte dagegen eine gute antifungische Aktivität bei dem Melithiazol C-Methoxim vergleichbarer Cytotoxizität. Das 2-Aza-Analogon des Melithiazol C-Methoxim ist biologisch inaktiv, was auf den Z-konfigurierten Pharmakophor zurückzuführen ist.

13 Experimenteller Teil

13.1 Allgemeines

13.1.1 Abkürzungen

<i>abs.</i> :	absolut	<i>mol</i> :	Mol
<i>g</i> :	Gramm	<i>M</i> :	Molarität
<i>konz.</i> :	konzentriert	<i>h</i> :	Stunde
<i>TSA</i> :	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	<i>CSA</i> :	10-Camphersulfonsäure
<i>TMS</i> :	Trimethylsilyl-	<i>TBDMS</i> :	^t Butyldimethylsilyl-
<i>ges.</i> :	gesättigt	<i>RT</i> :	Raumtemperatur
<i>min.</i> :	Minute	<i>Schmp.</i> :	Schmelzpunkt
<i>mL</i> :	Milliliter	<i>Sdp.</i> :	Siedepunkt
<i>mmol</i> :	Millimol	<i>DC</i> :	Dünnschichtchromatographie
<i>R_F-Wert</i> :	Retentionswert	<i>MTBE</i> :	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>DCM</i> :	Dichlormethan	<i>EE</i> :	Essigsäureethylester
<i>PE</i> :	Petrolether 40/60	<i>PSC</i> :	Präparative Schichtchromatographie
<i>nm</i> :	Nanometer	<i>THF</i> :	Tetrahydrofuran
<i>eq.</i> :	Äquivalente		
<i>HPLC</i> :	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie		

13.1.2 Analytische Verfahren und Geräte

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit einem Büchi 510 Schmelzpunktbestimmungsgerät. Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Infrarot-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem 20DXB FT-IR-Spektrometer der Firma Nicolet angefertigt. Alle Substanzen wurden als KBr-Preßling vermessen.

Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionsverläufe wurden dünnschichtchromatographisch mit Kieselgel 60 F₂₅₄ Alufolien (0.2 mm Schichtdicke) der Firma Merck verfolgt. Die Substanzen wurden durch UV-Löschung bei 254 nm oder Behandeln mit einem Cer-Reagenz (25 g Molybdophosphorsäure, 10 g Cer(IV)sulfat, 80 mL *konz.* Schwefelsäure auf 1L wässriger Lösung) und anschließendem Erhitzen auf 150°C sichtbar gemacht.

Präparative Schichtchromatographie

Für Präparative Schichtchromatographie wurden Kiesel 60 F₂₅₄-beschichtete Fertigglasplatten der Firma Merck (20 x 20 cm) verwendet. Die Schichtdicken betrugen 0.25, 0.5 und 1 mm.

Säulenchromatographie

Für säulenchromatographische Reinigungen wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.063 - 0.200 der Firma Merck verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Für die analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde folgender Aufbau verwendet:

Pumpe: Gynkotec 300 C, Detektor: Hewlett Packard 1040 A, Säule: ET 125/4, Nucleosil 100-5 C₁₈, Macherey Nagel.

Für die präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde folgender Aufbau verwendet:

Pumpe: Latek P 402, Detektor Erma ERC 7211, Säule: SP 250/21, Nucleosil 100-7 C₁₈, Macherey Nagel.

¹H-NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte bei 300 MHz (AM 300-Gerät), 400 MHz (WM 400-Gerät) oder 600 MHz (AM 600-Gerät) auf Geräten der Firma Bruker. Als interner Standard wurde das Restprotonensignal des Lösungsmittel verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben, die Kopplungskonstanten, soweit die Signale aufgelöst und nicht überlagert sind, in Hz angegeben.

¹³C-NMR- Spektroskopie

Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte bei 75.5 MHz (AM 300-Gerät), 100.6 MHz (WM 400-Gerät) oder 150.9 MHz (AM 600-Gerät) auf Geräten der Firma Bruker. Als interner Standard wurde das Restprotonensignal des Lösungsmittel verwendet.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren (DCI-MS) wurden mit einem MAT-Finnigan-Spektrometer angefertigt. Als Reaktandgas wurde Ammoniak benutzt. Die Ionisierungsenergie betrug 120 eV, die hochaufgelösten Spektren wurden im Peak-matching Verfahren mit einer Auflösung von 10000 gemessen.

Röntgenkristallstrukturanalysen

Die Aufnahme der Röntgenstrukturen erfolgte mit einem Siemens P4-Diffraktometer (Cu-K_a-Strahlung).

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, 96301 Kronach angefertigt.

Messung des optischen Drehwerts

Zur Bestimmung der Drehwerte α_D^{20} wurde ein Perkin-Elmer 241 Polarimeter verwendet.

Ultraviolett-Spektroskopie

Die UV-Spektren wurden mit einem UV-2102 PC-Spektrometer der Firma Shimadzu angefertigt. Die Angabe der Wellenlängen (λ_{\max}) der Absorptionsbanden erfolgt in nm, die Angabe der Extinktionskoeffizienten (ϵ) erfolgt logarithmisch.

13.1.3 Trocknung von Lösungsmitteln und Schutzgas

Wird in den Versuchsvorschriften der Index *abs.* benutzt, so wurden getrocknete und destillierte Lösungsmittel verwendet: Dichlormethan wurde über CaCl_2 mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend abdestilliert. Diethylether und THF wurden von Natrium und Benzophenon abdestilliert. Methanol wurde getrocknet, indem auf einen Liter Volumen 5 g Magnesiumspäne gegeben wurden. Nachfolgend wurde vier Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend abdestilliert. In einem Liter Ethanol wurden 7 g Natrium und 27.5 g Phtalsäurediethylester gelöst, zwei Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend abdestilliert. Triethylamin wurde vier Stunden über KOH gekocht, abdestilliert und unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt. Andere absolute Lösungsmittel wurden von der Firma Fluka bezogen.

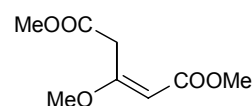
Als Schutzgas wurde Stickstoff verwendet. Dieses wurde zur Trocknung durch einen mit KOH-Plättchen gefüllten Trockenturm geleitet.

13.2 Beschreibung der Experimente und Charakterisierung der Syntheseprodukte

13.2.1 Kapitel 3

Versuch 1: Darstellung von **30**, 3-Methoxy-pent-2-endicarbonsäuredimethylester, abgewandelte Literaturvorschrift^[45,63]

4.01 g Acetondicarbonsäuremethylester (23 mmol) werden in 4 mL *abs.* Methanol vorgelegt. 4.03 g Orthoameisensäuremethylester (22 mmol) und 120 μL *konz.* H_2SO_4 werden zugegeben und das Reaktionsgemisch über



Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird mit *ges.* NaHCO_3 – Lösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 80 mg Camphersulfonsäure versetzt und bei 68°C / 0.1 mbar destilliert. Es werden 3.31 g Produkt (17.6 mmol, 80 % Ausbeute) als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.66 (PE:EE 7:3)

UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 233 nm (3.9).

IR (KBr) : 825 (w), 931 (w), 1031 (w), 1056 (m), 1141 (s), 1195 (m), 1253 (w), 1330 (m), 1375 (m), 1410 (m), 1437 (s), 1633 (s), 1712 (s), 1746 (s), 2954 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.66 (s, 3H, 5- OCH₃), 3.67 (s, 3H, 3- OCH₃), 3.69 (s, 3H, 1- OCH₃), 3.82 (s, 2H, 4-H₂), 5.18 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 38.5 (C4), 51.4 (5-OCH₃), 52.5 (1- OCH₃), 56.3 (3- OCH₃), 93.4 (C2), 168.1 (C1), 168.5 (C3), 169.9 (C5).

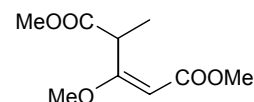
MS (DCI, NH₃): 206 (M+NH₄⁺).

C₈H₁₂O₅, 188.18 g/mol

ber.	C 51.06	H 6.43	O 42.51
gef.	C 50.98	H 6.50	O 42.40

Versuch 2: Darstellung von (±)-**31**, 3-Methoxy-4-methyl-pent-2-endicarbonsäuredimethylester^[63]

23.4 g **30** (1.25 mmol) werden in 400 mL *abs.* THF auf 0°C gekühlt und unter Rühren und unter Schutzgas 160 mL Bis(trimethylsilyl)natriumamid 1 M in THF (1.3 eq, 1.6 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird dabei gelb und trüb. Das Reaktionsgemisch wird nach beendeter Zugabe weitere 40 Minuten bei RT gerührt und dann wieder auf 0°C gekühlt. 10.1 mL MeI



(1.3 eq, 1.6 mmol) werden langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wird die Reaktionslösung wieder klar. Das THF wird Vakuum entfernt und der Rückstand in 400 mL Ether suspendiert. Es wird mit 200 mL Eiswasser gequench und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit 50 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander zweimal mit 50 mL 1 M HCl, danach einmal mit 100 mL ges. NaHCO₃ – Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 21.9 g (1.08 mmol, 86%) des spektroskopisch einheitlichen Produkts als farbloses Öl.

Ausbeute: 21.9 g (1.08 mmol, 86 %)

R_f: 0.78 (PE:EE 7:3).

UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 234 nm (3.8).

IR (KBr) : 1059 (w), 1096 (m), 1146 (s), 1197 (m), 1260 (w), 1298 (w), 1368 (w), 1382 (w), 1436 (s), 1631 (s), 1711 (s), 1746 (s), 2952 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.34 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 4-CH₃), 3.64 (s, 5-OCH₃), 3.67 (s, 3-OCH₃), 3.68 (s, 1-OCH₃), 4.93 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 4-H), 5.09 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.3 (4-CH₃), 41.0 (C4), 51.0 (C5-OCH₃), 52.2 (C1-OCH₃), 55.9 (C3-OCH₃), 91.3 (C2), 167.7 (C1), 172.5 (C3), 173.0 (C5).

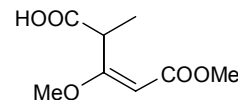
MS (DCI, NH₃): m/z (%): 220 (100) [M+NH₄⁺].

C₉H₁₄O₅, 202.2 g/mol

ber.	C 53.46	H 6.98	O 39.59
gef.	C 53.57	H 6.97	O 39.40

Versuch 3: Darstellung von (\pm)-**32**, 3-Methoxy-4-methyl-pent-2-endiohlsäure-1-monomethylester^[63]

21.3 g (\pm)-**31** (0.107 mol) werden in 420 mL MeOH vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wird langsam eine KOH-Lösung aus 31.7 g KOH (0.56 mol, 5 eq) in 200 mL H₂O zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach ist die Reaktion beendet (DC Laufmittel DCM:MeOH 9:1). Die Reaktionslösung wird mit 6 M HCl auf pH 0-1 angesäuert und zügig mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sechsmal mit H₂O gewaschen bis das Waschwasser nahezu neutral reagiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 18.5 g (98 mmol, 92%) spektroskopisch reinen Produkts als weißen Feststoff.



Ausbeute: 18.8 g (98 mmol, 92 %)

Schmelzpunkt: 90°C

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 234 nm (4.0).

IR (KBr) : 823 (s), 1102 (s), 1154 (s), 1197 (s), 1235 (m), 1261 (w), 1297 (m), 1375 (m), 1439 (m), 1627 (s), 1699 (s), 2950 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 3.67 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.71 (s, 3H, 1-OCH₃), 4.81 (q, J = 7.1 Hz, 1H, 4-H), 5.14 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.5 (4-CH₃), 41.5 (C4), 51.5 (C1-OCH₃), 56.2 (C3-OCH₃), 91.8 (C2), 168.9 (C1), 172.3 (C3), 175.3 (C5).

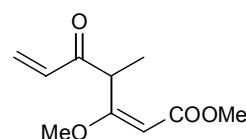
MS (DCI, NH₃): m/z (%): 206 (100) [M+NH₄⁺], 162 (20) [M-CO₂+NH₄⁺].

C₈H₁₂O₅, 188.18 g/mol

ber.	C 51.06	H 6.43	O 42.51
gef.	C 51.10	H 6.40	O 42.30

Versuch 4: Darstellung von (\pm)-**27**, 3-Methoxy-4-methyl-5-oxo-hepta-2,6-diensäuremethylester

15.54 g (\pm)-**32** (0.083 mol) werden in 600 mL *abs.* THF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre im Wasser/Eisbad gekühlt. Unter Rühren wird zunächst 12.7 mL (0.091 mol, 1.1 eq) *abs.* Triethylamin zugegeben und dann tropfenweise 11.3 mL (0.091 mol, 1.1 eq) Pivaloylchlorid zugesetzt. Es bildet sich sofort ein weißer Niederschlag. Nach 30 Minuten wird das Wasser/Eisbad entfernt und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC (Laufmittel DCM:MeOH 98:2) zeigt die vollständige Bildung des unsymmetrischen Anhydrids. Die Reaktionslösung wird unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe



wird 100 mL Vinylmagnesiumbromid 1M in THF über 45 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Es wird mit 100 mL *ges.* NH_4Cl -Lösung gequencht und die Reaktionsmischung aufgetaut. Es werden 30 mL H_2O zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und zweimal mit 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit zweimal 0.1N NaOH, einmal 0.1N HCl und einmal *ges.* NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EE 8:2) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl, das im Kühlschrank wachsartig erstarrt.

Ausbeute: 7.57 g (38.2 mmol, 46%)

R_f : 0.7 (PE:EE 8:2).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 213 nm (3.1).

IR (KBr): 1092 (w), 1149 (s), 1196 (w), 1295 (w), 1377 (w), 1441 (w), 1626 (s), 1708 (s), 2951 (w).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4- CH_3), 3.61 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.71 (s, 3H, 1- OCH_3), 5.13 (s, 1H, H2), 5.2 (q, J = 6.9, 1H, H4), 5.71 (dd, J = 10.1 Hz, 1.69 Hz, 1H, H7_{cis}), 6.29 (dd, J = 17.51 Hz, 1.69 Hz, 1H, H7_{trans}), 6.42 (dd, J = 17.51 Hz, 10.1 Hz, 1H, H6).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 13.3 (4- CH_3), 46.3 (C4), 51.1 (1- OCH_3), 56.1 (3- OCH_3), 91.5 (C2), 128.4 (C6), 134.5 (C7), 167.8 (C1), 173.8 (C3), 197.4 (C5).

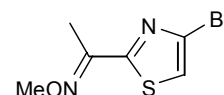
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 216 (32) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$, 198.2 g/mol

ber.	C 60.59	H 7.12	O 32.29
gef.	C 60.66	H 7.17	O 32.17

Versuch 5: Darstellung von **35**, 4-Brom-2-(1-methoxyiminoethyl)thiazol

95.4 mg (**33**) (0.462 mmol) werden in 4 mL *abs.* Ethanol gelöst, mit 50.2 mg O-Methylhydroxylaminhydrochlorid (0.6 mmol, 1.3 eq) versetzt, 132 μL Pyridin (1.62 mmol, 3.5 eq) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC (LM PE:EE 9:1) zeigt nach 90 Minuten komplette Umsetzung des Edukts. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen 0.1 N HCl und Ether verteilt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 0.1 N HCl und einmal mit *ges.* NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 86.9 mg eines spektroskopisch reinen, farblosen Feststoffs (0.37 mmol, 80% Ausbeute). Aus dem ^1H -NMR ergibt sich ein Verhältnis *E/Z* von 2.3 : 1.



Schmelzpunkt: 71°C

R_f : 0.83 (Z), 0.68 (E) (PE:EE 95:5).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 210 nm (4.3), 234 nm (3.9), 299 nm (4.1).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 563 (w), 751 (w), 782 (w), 833 (w), 883 (s), 989 (m), 1050 (s), 1073 (s), 1270 (m), 1431 (m), 1447 (s), 2820 (w), 2933 (m), 2958 (w), 3075 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.3 (s, 3H, 7- H_3 , Z), 2.43 (s, 3H, 7- H_3 , E), 4.01 (s, 3H, NOCH_3 , Z), 4.1 (s, 3H, NOCH_3 , E), 7.15 (s, 1H, H5, Z), 7.43 (s, 1H, H5, E).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 11.7 (C7, Z), 18.5 (C7, E), 62.7 (NOCH_3 , E), 62.9 (NOCH_3 , Z), 118.1 (C5, Z), 121.4 (C5, E), 125.1 (C5, Z), 126.0 (C5, E), 147.1 (C6, E), 151.0 (C6, Z), 156.1 (C2, E), 165.9 (C2, Z).

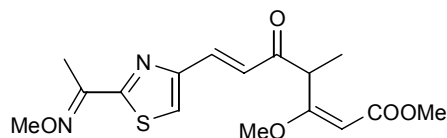
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 252 (96) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 254 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{OBrS}$, 235.09 g/mol

Versuch 6: Darstellung von **37**, 10-(1-Methoxyiminoethyl)-5-desmethoxy-5-carbonyl-melithiazol C

101.4 mg **27** (0.512 mmol, 1.3 eq) werden in 15 mL *abs.*

DMF gelöst, 92.6 mg **35** (0.39 mmol), 240 mg Tri-*o*-tolylphosphin (0.79 mmol, 2 eq), 18 mg Pd (II) Acetat (0.079 mmol, 0.2 eq) und 222 μL *abs.* Triethylamin (1.58 mmol, 4 eq) zugegeben und die Mischung mit Stickstoff entgast.



Das Reaktionsgemisch wird 70 Minuten unter Rühren auf 140°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 80 mL Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 78 mg **37** als gelbes Öl (0.222 mmol, 57%).

(E)- 37

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 238 nm (4.4), 307 nm (4.3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.33 (s, 3H, 12- H_3), 3.63 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.73 (s, 3H, 1- OCH_3), 4.02 (s, 3H, NOCH_3), 5.17 (s, 1H, H2), 5.25 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H4), 7.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H7), 7.36 (s, 1H, H9), 7.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 11.8 (C12), 13.5 (4- CH_3), 47.1 (C4), 51.1 (1- OCH_3), 56.1 (3- OCH_3), 62.8 (NOCH_3), 91.6 (C2), 123.3 (C9), 126.3 (C7), 131.3 (C11), 134.1 (C6), 151.7 (C10), 152.1 (C8), 167.9 (C1), 173.7 (C3), 197.4 (C5).

(Z)- 37

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 237 nm (4.2), 301 (4.1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} = 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.45 (s, 3H, 12- H_3), 3.62 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.72 (s, 3H, 1- OCH_3), 4.08 (s, 3H, NOCH_3), 5.16 (s, 1H, H2), 5.27 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H4), 7.13 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H7), 7.61 (s, 1H, H9), 7.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ_{C} = 13.4 (4- CH_3), 18.6 (C12), 47.1 (C4), 51.1 (1- OCH_3), 56.1 (3- OCH_3), 62.5 (NOCH_3), 91.6 (C2), 125.6 (C9), 126.8 (C7), 134.2 (C6), 147.8 (C11), 150.7 (C8), 155.7 (C10), 167.9 (C1), 173.7 (C3), 197.4 (C5).

beide Isomere:

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 699 (w), 757 (w), 897 (m), 927 (w), 975 (w), 1045 (s), 1091 (m), 1147 (s), 1195 (m), 1291 (m), 1367 (m), 1439 (m), 1494 (w), 1615 (s), 1708 (s), 2811 (w), 2838 (w), 2940 (m), 2978 (w), 3099 (w).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 320 (56) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

ber. 370.1437, gef. 370.1462 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

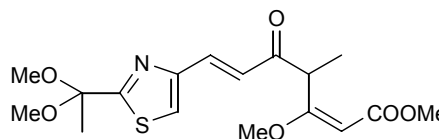
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 352.4 g/mol

ber. C 54.53 H 5.72

gef. C 54.50 H 5.71

Versuch 7: Darstellung von (\pm)-**36**, 10-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-desmethoxy-5-carbonyl-melithiazol C
419 mg **34** (1.66 mmol) und 395 mg (\pm)-**27** (1.2 eq, 2 mmol)

werden in 60 mL *abs.* DMF gelöst und nacheinander mit
74.5 mg Pd(II)-Acetat (0.2 eq, 0.33 mmol), 1.01g Tri-*o*-To-
lylphosphin (2 eq, 3.32 mmol) und 924 μL *abs.* Triethylamin
(4 eq, 6.64 mmol) versetzt und die Mischung mit Stickstoff



entgast. Die Reaktionsmischung wird unter Schutzgasatmosphäre 70 Minuten auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in 450 mL Wasser aufgenommen. Es wird fünfmal mit Ether extrahiert, die vereinigten organische Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel PE:EE 8:2) gereinigt. Man erhält 256 mg (0.69 mmol, 42 %) eines gelben Öls.

R_f : 0.46 (PE:EE 8:2).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 230 nm (4.2), 293 nm (4.2).

IR (KBr) : 718 (w), 756 (w), 826 (m), 879 (m), 927 (w), 980 (m), 1033 (s), 1041 (s), 1090 (s), 1149 (s), 1193 (s), 1258 (m), 1294 (m), 1375 (m), 1440 (m), 1456 (m), 1500 (w), 1617 (s), 1708 (s), 2834 (w), 2943 (m), 2994 (m), 3099 (w).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.34 (d, J = 7 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.74 (s, 3H, 12- H_3), 3.25 und 3.24 (s, 2 x 11- OCH_3), 3.63 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.72 (s, 3H, 1- OCH_3), 5.16 (s, 1H, H2), 5.2 (q, J = 7 Hz, 1H, H4), 7.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H7), 7.42 (s, 1H, H9), 7.57 (d, J = 15.5, 1H, H6).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 13.5 (4- CH_3), 24.0 (C12), 47.3 (C4), 49.5 (2 x 11- OCH_3), 51.1 (1- OCH_3), 56.1 (3- OCH_3), 91.6 (C2), 100.8 (C11), 123.2 (C9), 126.3 (C8), 134.4 (C7), 152.4 (C6), 167.8 (C10), 172.7 (C1), 173.7 (C3), 197.5 (C5).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 370 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 387 (92) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

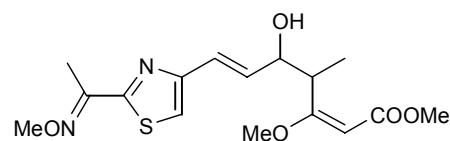
$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$, 369.4 g/mol

ber. C 55.27 H 6.28 N 3.79 O 25.84

gef. C 55.12 H 6.31 N 3.65 O 25.99

Versuch 8: Darstellung von (\pm)-**39**, 10-(1-Methoxyiminoethyl)-5-desmethoxy-5-hydroxyl-melithiazol C

29.7 mg **37** (0.084 mmol) werden in 500 μ l MeOH gelöst und 22.2 mg CeCl_3 (0.09 mmol, 1.07 eq) zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 3.6 mg NaBH_4 (0.09 mmol, 1.07 eq) zugegeben. Nach weiteren 10 Minuten



Rühren bei Raumtemperatur zeigt ein DC (DCM:MeOH 95:5) die vollständige Umsetzung des Ketons. Die Lösung wird mit 4 mL Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über PSC (PE:EE 60:40) gereinigt. Es werden 18.5 mg (63% Ausbeute) des *anti*-Alkohols und 4.6 mg (16% Ausbeute) des *syn*-Alkohols erhalten, die Gesamtausbeute beträgt demnach 79%. Die E/Z-Verhältnisse der jeweiligen Diastereomerfraktionen beträgt 1.7 : 1.

R_f : 0.47 (*anti*, E/Z), 0.37 (*syn*, E/Z), (PE:EE 60:40).

anti-**39** UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.6), 315 nm (3.8).

syn-**39** UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 239 nm (4.6), 315 nm (3.7)

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 824 (m), 896 (m), 970 (m), 1046 (s), 1067 (s), 1145 (vs), 1195 (w), 1272 (m), 1307 (m), 1383 (m), 1457 (m), 1497 (w), 1621 (s), 1711 (s), 2815 (w), 2839 (w), 2940 (m), 2972 (m), 3100 (w), 3458 (m).

(E)-anti-39

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.61 (s, 3H, 12- H_3), 3.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 5-OH), 3.91 (s, 3H, 3-OCH $_3$), 3.96 (s, 3H, 1-OCH $_3$), 4.28 (s, 3H, NOCH $_3$), 4.43 (dq, J = 4.6 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 4.76 (m, 1H, H5), 5.36 (s, 1H, H2), 6.82 (dd, J = 15.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H6), 6.90 (dd, J = 1.2 Hz, 15.6 Hz, 1H, H7), 7.53 (s, 1H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 11.9 (C12), 12.5 (4- CH_3), 40.5 (C4), 51.2 (1-OCH $_3$), 55.7 (3-OCH $_3$), 62.7 (NOCH $_3$), 74.9 (C5), 91.6 (C2), 115.7 (C9), 123.4 (C7), 132.7 (C6), 152.0 (C10), 153.9 (C8), 164.5 (C11), 168.8 (C1), 176.9 (C3).

(Z)-anti-39

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.45 (s, 3H, 12- H_3), 3.64 (s, 3H, 3-OCH $_3$), 3.68 (s, 3H, 1-OCH $_3$), 4.08 (s, 3H, NOCH $_3$), 4.16 (dq, J = 4.6 Hz, 7.1 Hz, 1H, H4), 4.49 (ddd, J = 5.4 Hz, 4.7 Hz, 0.9 Hz, 1H, H5), 5.08 (s, 1H, H2), 6.58 (dd, J = 15.5 Hz, 5.6 Hz, 1H, H6), 6.70 (dd, J = 15.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, H7), 7.26 (s, 1H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 12.5 (4- CH_3), 18.8 (C12), 40.5 (C4), 51.2 (1-OCH $_3$), 55.5 (3-OCH $_3$), 62.4 (NOCH $_3$), 75.0 (C5), 91.7 (C2), 118.8 (C9), 123.5 (C7), 133.2 (C6), 148.2 (C11), 152.8 (C10), 154.9 (C8), 168.9 (C1), 176.8 (C3).

(E)-syn-39

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.34 (s, 3H, 12- H_3), 2.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 5-OH), 3.68 (s, 6H, 1-OCH $_3$, 3-OCH $_3$), 4.01 (m, 1H, H4), 4.01 (s, 3H, NOCH $_3$), 4.23 (m, 1H, H5), 5.14 (s, 1H, H2), 6.63 (m, 2H, H6, H7), 7.00 (s, 1H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 11.9 (C12), 14.7 (4- CH_3), 41.2 (C4), 51.2 (1-OCH $_3$), 55.8 (3-OCH $_3$), 62.7 (NOCH $_3$), 75.1 (C5), 92.2 (C2), 116.0 (C9), 124.3 (C7), 133.8 (C6), 152.0 (C10), 153.7 (C8), 164.7 (C11), 169.1 (C1), 176.7 (C3).

(Z)-syn-39

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.46 (s, 3H, 12- H_3), 3.68 (s, 6H, 1-OCH $_3$, 3-OCH $_3$), 3.53 (m, 1H, H4), 4.10 (s, 3H, NOCH $_3$), 4.25 (dd, J = 8.8 Hz, 6.2 Hz, 1H, H5), 5.14 (s, 1H, H2), 6.64 (dd, J = 15.4 Hz, 6.2 Hz, 1H, H6), 6.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H7), 7.28 (s, 1H, H9).

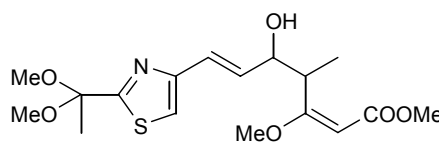
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 14.7 (4- CH_3), 18.8 (C4), 41.2 (C4), 51.2 (1-OCH $_3$), 55.8 (3-OCH $_3$), 62.4 (NOCH $_3$), 75.1 (C5), 92.2 (C2), 119.0 (C9), 124.4 (C7), 134.3 (C6), 148.1 (C11), 152.5 (C8), 155.0 (C10), 169.1 (C1), 176.7 (C3).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 355 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 354.42 g/mol

Versuch 9: Darstellung von (\pm)-**38**, 10-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-desmethoxy-5-hydroxyl-melithiazol C

76 mg (\pm)-**36** (0.206 mmol) werden in 6 mL Methanol vorgelegt und 10 Minuten bei RT mit 54.3 mg CeCl_3 (1 eq, 0.206 mmol) gerührt. Unter Rühren werden portionsweise 9.3 mg NaBH_4 (1 eq, 0.206 mmol) eingetragen. Nach weiteren 10



Minuten zeigt ein DC (DCM:MeOH 95:5) eine nahezu vollständige Umsetzung zum Alkohol. Die Reaktionslösung wird mit 6 mL Wasser gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 64.3 mg eines leicht gelben Öls als Rohprodukt, das säulenchromatographisch gereinigt wird. Die Ausbeute beträgt 60 mg (0.163 mmol, 79%). Das Produkt fällt als farbloses Öl an. Das *anti/syn*-Diastereomerenverhältnis beträgt 4:1.

R_f : 0.77, 0.71 (DCM:MeOH 95:5).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 233.4 nm (4.2), 297.4 nm (3.6).

IR (KBr) : 1147 (m), 1220 (m), 1276 (s), 1360 (m), 1454 (m), 1621 (s), 1670 (s), 1704 (s), 1738 (m), 2829 (w), 2942 (m), 2976 (m), 3101 (m).

(±)-anti-38

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.72 (s, 3H, 12-H₃), 2.87 (s, 1H, 5-OH), 3.24 (s, 6H, 2 x 11-OCH₃), 3.63 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.67 (s, 3H, 1-OCH₃), 4.13 (dq, *J* = 4.6 Hz, 7.1 Hz, 1H, H₄), 4.47 (m, 1H, H₅), 5.05 (s, 1H, H₂), 6.51 (dd, *J* = 15.6 Hz, 5.7 Hz, 1H, H₆), 6.65 (dd, *J* = 15.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H₇), 7.03 (s, 1H, H₉).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 12.5 (4-CH₃), 24.2 (C₁₂), 40.5 (C₄), 49.5 (2 x 11-OCH₃), 51.2 (1-OCH₃), 55.7 (3-OCH₃), 74.9 (C₅), 91.5 (C₂), 101.0 (C₁₁), 115.2 (C₉), 123.8 (C₇), 132.6 (C₆), 154.2 (C₈), 168.7 (C₁), 171.4 (C₁₀), 176.9 (C₃).

(±)-syn-38

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.09 (d, *J* = 7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.73 (s, 3H, 12-H₃), 2.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5-OH), 3.24 und 3.25 (s, 6H, 2 x 11-OCH₃), 3.67 (s, 6H, 3-OCH₃ und 1-OCH₃), 3.96 (dq, *J* = 9 Hz, 7 Hz, 1H, H₄), 4.2 (m, 1H, H₅), 5.13 (s, 1H, H₂), 6.58 (dd, *J* = 15.6 Hz, 6.2 Hz, 1H, H₆), 6.67 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₇), 7.06 (s, 1H, H₉).

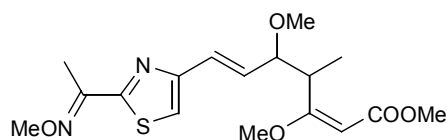
¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 14.7 (4-CH₃), 24.2 (C₁₂), 41.2 (C₄), 49.5 (2 x 11-OCH₃), 51.2 (1-OCH₃), 55.8 (3-OCH₃), 75.1 (C₅), 92.2 (C₂), 101.0 (C₁₁), 115.6 (C₉), 124.7 (C₇), 133.7 (C₆), 153.9 (C₈), 169.1 (C₁), 171.6 (C₁₀), 176.7 (C₃).

MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 311 (100) [M - C₂H₃O₂ + H⁺], 343 (40) [M - Schutzgruppe + NH₄⁺].

C₁₇H₂₅NO₆S, 371.45 g/mol.

Versuch 10: Darstellung von (±)-(5), 10-(1-Methoxyiminoethyl)-melithiazol C

33 mg (±)-**39** (0.093 mmol) werden in 4 mL Diethylether gelöst, 300 mg frisch gefälltes Ag₂O zugegeben und die Reaktionslösung mit 500 µL Mel versetzt. Die Mischung wird drei Tage bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt. Die Lösung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung des Rückstands erfolgt über PSC (PE:EE 80:20). Es werden 16.8 mg Produkt erhalten (0.045 mmol, 48%). Zusätzlich werden 5 mg (0.014 mmol, 15 %) Edukt erhalten sowie 5.4 mg (0.017 mmol, 18%) des cyclisierten Lactons. Die Produktfraktion hat ein *anti/syn* Diastereomerenverhältnis von 6:1.



R_f: 0.55 (*E/anti*), 0.5 (*Z/anti*), 0.43 (*E/Z syn*) (PE:EE 8:2).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 238 nm (4.4), 312 nm (3.6).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 824 (w), 897 (w), 926 (w), 971 (w), 1047 (m), 1067 (m), 1094 (m), 1148 (s), 1194 (m), 1264 (m), 1383 (m), 1440 (m), 1457 (m), 1496 (w), 1625 (s), 1712 (s), 2821 (w), 2938 (m), 2971 (w), 3101 (w).

(E)- (±)-anti-5

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.32 (s, 3H, 12-H₃), 3.31 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.58 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.65 (s, 1-OCH₃), 3.78 (dd, *J* = 7.3 Hz, 7.7 Hz, 1H, H5), 4.01 (s, 3H, NOCH₃), 4.15 (dq, *J* = 7.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 4.94 (s, 1H, H2), 6.37 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.5 Hz, 1H, H6), 6.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H7), 7.00 (s, 1H, H9).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 11.9 (C12), 14.1 (4-CH₃), 39.8 (C4), 50.8 (1-OCH₃), 55.5 (3-OCH₃), 57.0 (5-OCH₃), 62.7 (NOCH₃), 84.4 (C5), 91.1 (C2), 115.5 (C9), 125.3 (C7), 131.6 (C6), 152.0 (C8), 153.6 (C10), 164.6 (C11), 167.7 (C1), 176.7 (C3).

(Z)-(±)-anti-5

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.44 (s, 3H, 12-H₃), 3.31 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.58 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.64 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.79 (dd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H, H5), 4.07 (s, 3H, NOCH₃), 4.17 (dq, *J* = 7.7 Hz, 6.9 Hz, 1H, H4), 4.94 (s, 1H, H2), 6.39 (dd, *J* = 15.8 Hz, 7.7 Hz, 1H, H6), 6.59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H7), 7.29 (s, 1H, H9).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 14.1 (4-CH₃), 18.8 (C12), 39.8 (C4), 50.8 (1-OCH₃), 55.5 (3-OCH₃), 57.0 (5-OCH₃), 62.4 (NOCH₃), 84.4 (C5), 91.2 (C2), 118.6 (C9), 125.4 (C7), 132.1 (C6), 148.0 (C11), 152.6 (C8), 154.8 (C10), 167.7 (C1), 176.6 (C3).

(Z)-(±)-syn-5

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.46 (s, 3H, 12-H₃), 3.27 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.66, 3.67 (2s, 2x3H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 3.84 (m, 1H, H5), 4.08 (s, 3H, NOCH₃), 4.21 (dq, *J* = 9.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, H4), 5.07 (s, 1H, H2), 6.43 (dd, *J* = 15.8 Hz, 8.1 Hz, 1H, H6), 6.65 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H7), 7.31 (s, 1H, H9).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.6 (4-CH₃), 18.8 (C12), 39.4 (C4), 50.8 (1-OCH₃), 55.6 (3-OCH₃), 56.8 (5-OCH₃), 62.4 (NOCH₃), 83.7 (C5), 91.2 (C2), 118.9 (C9), 126.6 (C7), 131.9 (C6), 148.1 (C11), 152.4 (C8), 154.7 (C10), 167.9 (C1), 177.3 (C3).

(E)-(±)-syn-5

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.34 (s, 3H, 12-H₃), 3.26 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.65, 3.67 (2s, 6H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 3.83 (dd, *J* = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 1H, H5), 4.01 (s, 3H, NOCH₃), 4.2 (dq, *J* = 8.7 Hz, 6.9 Hz, 1H, H4), 5.06 (s, 1H, H2), 6.40 (dd, *J* = 15.6 Hz, 8.1 Hz, 1H, H6), 6.66 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H7), 7.03 (s, 1H, H9).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 11.9 (C12), 14.7 (4-CH₃), 39.9 (C4), 50.8 (1-OCH₃), 55.5 (3-OCH₃), 56.7 (5-OCH₃), 62.7 (NOCH₃), 84.4 (C5), 91.2 (C2), 115.8 (C9), 125.4 (C7), 131.5 (C6), 152.6 (C8), 153.6 (C10), 164.8 (C11), 167.7 (C1), 176.7 (C3).

MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 369 (100) [M+H⁺].

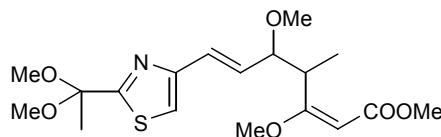
ber. 369.1484, gef. 369.1492 (HRMS, M+H⁺).

C₁₇H₂₄N₂SO₅, 368.45 g/mol

ber.	C 55.42	H 6.57
gef.	C 55.48	H 6.61

Versuch 11: Darstellung von (\pm)-**42**, 10-(2,2-Dimethoxyethyl)-melithiazol C

31.2 mg (\pm)-**38** (0.084 mmol) werden in 4 mL Diethylether gelöst, mit 500 mg frisch gefälltem Ag_2O und 500 μl MeI versetzt und drei Tage unter Lichtausschluß bei RT gerührt. HPLC-Analyse zeigt danach keine weitere Umsetzung mehr. Es wird



über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über PSC gereinigt (Laufmittel DCM:MeOH 95:5). Man erhält 16.5 mg Produkt (0.042 mmol, 51 %). Zusätzlich wird 10.8 mg (0.03 mmol, 36 %) Edukt erhalten sowie 1.4 mg (8 μmol , 9%) des cyclisierten Lactons. Das Produkt besitzt ein *anti/syn*-Diastereomerenverhältnis von 8:1.

R_f : 0.77 (*anti*), 0.71 (*syn*), 0.13 (Lacton) (PE:EE 7:3).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 214 nm (4.35), 240 nm (4.47).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 749 (w), 825 (w), 879 (w), 926 (w), 970 (w), 1033 (w), 1050 (m), 1094 (w), 1147 (s), 1192 (m), 1383 (m), 1454 (m), 1435 (m), 1503 (w), 1624 (s), 1712 (s), 2832 (w), 2941 (m), 2991 (m), 3099 (w).

(\pm)-anti-42

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.89 (s, 3H, 12- H_3), 3.41, 3.42 (2s, 6H, 2 x 11- OCH_3), 3.47 (s, 3H, 5- OCH_3), 3.74 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.82 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.93 (m, 1H, H5), 4.30 (dq, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 1H, H4), 5.11 (s, 1H, H2), 6.46 (dd, J = 15.8 Hz, 7.7 Hz, 1H, H6), 6.75 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H7), 7.42 (s, 1H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 14.1 (4- CH_3), 24.3 (C12), 39.9 (C4), 49.5 (2 x 11- OCH_3), 50.8 (1- OCH_3), 55.6 (3- OCH_3), 57.0 (5- OCH_3), 84.4 (C5), 91.1 (C2), 101.0 (C11), 115.0 (C9), 125.9 (C7), 131.4 (C6), 154.0 (C8), 167.7 (C1), 172.2 (C10), 176.8 (C3).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 386 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$, 385.47 g/mol

ber.	C 56.09	H 7.06	N 3.63
gef.	C 56.07	H 7.14	N 3.55

NMR-Daten des Lacton-Nebenprodukts:

syn:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.72 (s, 3H, 12- H_3), 2.61 (m, 1H, H4), 3.23 (s, 6H, 2x11- OCH_3), 3.73 (s, 3H, 3- OCH_3), 4.71 (m, 1H, H5), 5.11 (s, 1H, H2), 6.61 (dd, J = 15.8 Hz, 5.8 Hz, 1H, H6), 6.71 (d, J = 15.8, 1H, H7), 7.10 (s, 1H, H9).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 14.6 (4- CH_3), 24.2 (C12), 37.0 (C4), 49.5 (2x11- OCH_3), 56.2 (3- OCH_3), 78.2 (C5), 89.3 (C2), 100.9 (C11), 117.5 (C9), 126.1 (C6), 126.8 (C7), 153.2 (C8), 166.2 (C1), 172.1 (C10), 173.3 (C3).

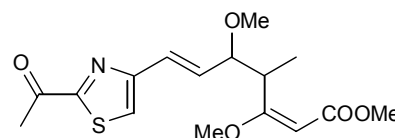
anti:

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.73 (s, 3H, 12- H_3), 2.50 (dq, J = 3.8 Hz, 7.2 Hz, 1H, H4), 3.25 (s, 6H, 2x11- OCH_3), 3.75 (s, 3H, 3- OCH_3), 5.1 (m, 1H, H5), 5.28 (s, 1H, H2), 6.56 (dd, J = 15.8 Hz, 4.9 Hz, 1H, H6), 6.84 (dd, J = 15.6 Hz, 1.7 Hz, 1H, H7), 7.09 (s, 1H, H9).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 11.7 (4- CH_3), 24.2 (C12), 37.0 (C4), 49.5 (2x11- OCH_3), 53.5 (C2), 56.2 (3- OCH_3), 81.4 (C5), 100.9 (C11), 117.2 (C9), 125.6 (C7), 126.1 (C6), 153.0 (C8), 166.8 (C1), 172.1 (C10), 178.4 (C3).

Versuch 12: Darstellung von (\pm)-(4), Melithiazol C

32.2 mg (\pm)-**42** (0.084 mmol) werden in 1.5 mL Acetonitril gelöst, 1.5 mL Borat/HCl-Puffer pH 8 (Merck) zugegeben und die Lösung mit 1.8 mg Cerammoniumnitrat (3.3 μmol , 4 mol%) versetzt. Das



Reaktionsgemisch wird eine Stunde auf 60°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Volumen mit Wasser verdreifacht. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die Etherphase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 22.7 mg (0.067 mmol, 80% Ausbeute) spektroskopisch reines (**4**) erhalten. Das Produkt hat ein *anti:syn*-Diastereomenverhältnis von 8:1.

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 233 nm (4.5), 324 nm (3.6).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 825 (w), 927 (w), 972 (w), 1093 (w), 1147 (s), 1193 (w), 1273 (m), 1360 (w), 1383 (w), 1450 (m), 1485 (w), 1624 (s), 1689 (s), 1711 (s), 2819 (w), 2940 (m), 2975 (m), 3099 (w).

(\pm)-*anti*-(**4**)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.2 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.7 (s, 3H, 12- H_3), 3.32 (s, 3H, 5- OCH_3), 3.59 (2, 3H, 3- OCH_3), 3.65 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.81 (dd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H, H5), 4.17 (dq, J = 7.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 4.96 (s, 1H, H2), 6.45 (dd, J = 15.7 Hz, 7.3 Hz, 1H, H6), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H7), 7.37 (s, 1H, H9).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 14.0 (4- CH_3), 26.1 (C12), 39.8 (C4), 50.9 (1- OCH_3), 55.6 (3- OCH_3), 57.2 (5- OCH_3), 84.2 (C5), 91.2 (C2), 121.4 (C9), 124.7 (C7), 133.3 (C6), 155.6 (C8), 166.5 (C10), 167.7 (C1), 176.6 (C3), 191.9 (C11).

(±)-syn-(4)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.04 (d, *J* = 6.97 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.72 (s, 3H, 12-H₃), 3.27 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.66 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.67 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.85 (dd, *J* = 8.9 Hz, 8.0 Hz, 1H, H5), 4.23 (dq, *J* = 9.2 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 5.08 (s, 1H, H2), 6.49 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.9 Hz, 1H, H6), 6.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H7), 7.4 (s, 1H, H9).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.0 (4-CH₃), 26.0 (C12), 39.8 (C4), 50.8 (1-OCH₃), 55.5 (3-OCH₃), 57.2 (5-OCH₃), 83.5 (C5), 91.2 (C2), 122.3 (C9), 125.8 (C7), 133.1 (C6), 154.9 (C8), 166.8 (C10), 167.7 (C1), 176.6 (C3), 191.8 (C11).

MS (DCI, NH₃): 357 (M+NH₄⁺)

C₁₆H₂₁NO₅S, 339.4 g/mol

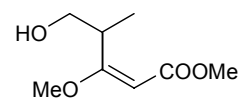
ber.	C 56.62	H 6.24	N 4.13
gef.	C 56.59	H 6.20	N 4.05

13.2.2 Kapitel 4

Versuch 13: Darstellung von (±)-**46**, 5-Hydroxy-3-methoxy-4-methyl-pent-2-ensäuremethylester^[63]

7.2 g (±)-**32** (38.26 mmol) werden in 250 mL *abs.* THF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 8 mL *abs.* Triethylamin (1.5 eq, 57.39 mmol) und 4.76 mL Chlorameisensäureethylester (1.3 eq, 49.74 mmol) versetzt. Nach einer Stunde wird das

Kühlbad entfernt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC (DCM:MeOH 95:5) zeigt die vollständige Umsetzung zum unsymmetrischen Anhydrid. Die Lösung wird über Watte filtriert und der Filterkuchen mit 100 mL *abs.* THF gewaschen. Das Filtrat wird auf 0°C gekühlt und mit 20 mL *abs.* MeOH versetzt. 2.89 g NaBH₄ (2 eq, 76.52 mmol) werden portionsweise zugegeben. Nach 30 Minuten wird das Kühlbad entfernt und noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC (DCM:MeOH 95:5) zeigt die vollständige Umsetzung zum Alkohol. Die Lösung wird mit 100 mL Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EE 1:1) gereinigt. Man erhält den Alkohol als farbloses Öl in 82 % Ausbeute (31.37 mmol, 5.46 g).



R_f: 0.3 (Hexan:EE 3:2).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 234 nm (3.9).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 825 (m), 927 (w), 1035 (m), 1076 (m), 1102 (m), 1148 (s), 1195 (m), 1277 (m), 1385 (m), 1440 (m), 1459 (m), 1619 (s), 1714 (s), 2880 (m), 2951 (m), 3461 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.33 (bs, 1H, 5-OH), 3.62 (m, 8H, 1-OCH₃, 3-OCH₃, 5-H₂), 4.02 (m, 1H, H4), 5.06 (s, 1H, H5).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 13.8 (4- CH_3), 37.5 (C4), 51.0 (1- OCH_3), 55.68 (3- OCH_3), 65.9 (C5), 91.5 (C2), 168.8 (C1), 177.0 (C3).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 188 (16) [$\text{M} + \text{NH}_4^+$], 160 (100) [$\text{M} - \text{CH}_4\text{O} + \text{NH}_4^+$].

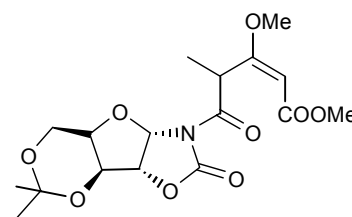
$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$, 174.19 g/mol

ber. C 55.16 H 8.1

gef. C 55.25 H 8.27

Versuch 14: Darstellung von **51**, *N*-(2''-Methyl-3''-methoxy-pent-4''-ensäuremethylester)-3,5-isopropyliden-1-desoxy- α -D-xylofurano-[1,2-d]-1',3'-oxazolidin-2'-on

6.021 g **32** (32 mmol) werden in 450 mL *abs.* THF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. Unter Rühren werden zunächst 4.9 mL Et_3N (35 mmol, 1.1 eq), dann 4.33 mL Pivaloylchlorid (35 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Nach 15 Minuten wird das Eisbad entfernt und weitere 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Ein Kontroll-DC (DCM:MeOH 95:5) zeigt die vollständige Bildung des Anhydrids.



6.88 g D-Xylofurano-oxazolidin-2-on **50** (32 mmol) werden in 200 mL *abs.* THF gelöst, unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt und unter Rühren langsam 21 mL $n\text{BuLi}$ 1.6 M in Hexan (1.05 eq, 33.6 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 20 Minuten bei -78°C gerührt. Inzwischen wird die Anhydrid-Reaktionslösung ebenfalls auf -78°C gekühlt. *Via cannula* wird die Lösung des lithiierten EVANS-Zuckers zur Anhydrid-Reaktionslösung getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 60 Minuten bei -78°C gerührt, dann das Kühlbad entfernt und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 200 mL *ges.* NH_4Cl -Lösung gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit *ges.* NaCl -Lösung gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Es werden ca. 13 g eines orangen zähen Öls als Rohprodukt erhalten. Es wird in Essigester aufgenommen und mit etwas Petrolether 40/60 versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisiert spektroskopisch einheitlich ein Diastereomeres des Produkts aus, das durch Röntgenstrukturanalyse als das (4*R*)-Diastereomere identifiziert werden kann. Durch wiederholte Kristallisation des Rohprodukts können insgesamt 4.3 g (11.2 mmol) des (4*R*)-Diastereomers (35 %) angereichert werden. Durch säulenchromatographische Reinigung (MTBE:PE 65:35) kann das Diastereomeregemisch weiter aufgetrennt werden. Das (4*S*)-Diastereomer wird in 29 % Ausbeute (3.6 g) isoliert. Insgesamt können 12.33 g (26.24 mmol, 82%) des Produkts isoliert werden.

Schmelzpunkt (4*R*)-**51**: 184 - 186°C

R_f : 0.31 (4*S*)-**51** (MTBE:PE 63:35).

R_f : 0.22 (4*R*)-**51** (MTBE:PE 63:35).

UV (Methanol) (4*R*)-**51** λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 201.4 nm (4.07), 234.8 nm (4.2).

UV (Methanol) (4*S*)-**51**: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 236 nm (4.04).

IR (KBr) : 1361 (m), 1362 (s), 1381 (s), 1441 (m), 1453 (m), 1625 (s), 1708 (s), 1728 (s), 1795 (s), 2842 (w), 2887 (w), 2946 (w), 2989 (m).

(4*R*)-**51** $\alpha_D^{20} = -30^\circ$ ($c = 0.59$, DCM)

(4*S*)-**51** $\alpha_D^{20} = +167^\circ$ ($c = 1.01$, DCM)

(4*R*)-**51** :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.38$ (d, $J = 7.0$, 3H, 4- CH_3), 1.38, 1.45 (2s, 6H, 13- H_3 , 13'- H_3), 3.61 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.66 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.95 (m, 1H, H10), 4.09 (m, 2H, 11- H_2), 4.47 (dd, $J = 2.5$ Hz, 0 Hz, 1H, H9), 4.81 (dd, $J = 5.5$ Hz, 0 Hz, 1H, H8), 5.07 (s, 1H, H2), 5.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H4), 6.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 13.7$ (4- CH_3), 18.9, 28.6 (C13, C13'), 42.9 (C4), 50.9 (3- OCH_3), 56.3 (1- OCH_3), 59.4 (C11), 71.1 (C10), 72.7 (C9), 81.5 (C8), 86.7 (C7), 91.3 (C2), 98.1 (C12), 151.5 (C6), 167.5 (C1), 171.9 (C3), 172.3 (C5).

(4*S*)-**51**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.40$ (d, $J = 7.1$, 3H, 4- CH_3), 1.38, 1.45 (2s, 6H, 13- H_3 , 13'- H_3), 3.64 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.66 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.87 (m, 1H, H10), 4.10 (m, 2H, 11- H_2), 4.48 (dd, $J = 2.5$ Hz, 0 Hz, 1H, H9), 4.83 (dd, $J = 5.1$ Hz, 0 Hz, 1H, H8), 5.08 (s, 1H, H2), 5.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H4), 6.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 14.0$ (4- CH_3), 18.9, 28.7 (C13, C13'), 43.0 (C4), 51.0 (3- OCH_3), 56.3 (1- OCH_3), 59.6 (C11), 71.5 (C10), 72.4 (C9), 81.7 (C8), 86.7 (C7), 91.2 (C2), 98.1 (C12), 151.7 (C6), 167.7 (C1), 171.8 (C3), 171.9 (C5).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 403 (92) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_9$, 385.37 g/mol

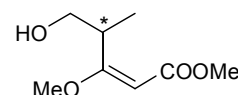
ber. 403.1717, gef. 403.1735 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

ber.	C 52.98	H 6.02	N 3.63
gef.	C 53.01	H 6.01	N 3.54

Versuch 15 : Darstellung von (4*R*)-**46** und (4*S*)-**46**, 5-Hydroxy-3-methoxy-4-methyl-pent-2-ensäure-methylester

1.2129 g **51** (3.27 mmol, reines (4*S*)-**51** oder (4*R*)-**51**) werden in 12 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. 247 mg NaBH_4 (6.54 mmol, 2 eq) werden in 4 mL H_2O gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Nach 60 Minuten bei 0°C zeigt ein DC (DCM:MeOH 95:5) die vollständige Umsetzung des

Edukts. Es werden 10 mL ges. NH_4Cl -Lösung zugetropft und nach beendeter Gasentwicklung die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt



(PE:EE 4:6). Man erhält 557.2 mg des enantiomerenreinen Alkohols (3.2 mmol, 98%) und gewinnt 665.4 mg (3.1 mmol, 95%) des EVANS-Xylose-Auxiliars zurück.

$\alpha = +37^\circ$ ($c = 0.93$, CH_2Cl_2), (4*R*)-**46**

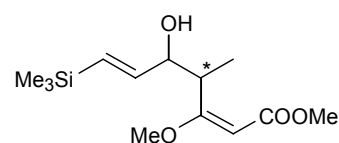
$\alpha = -38^\circ$ ($c = 0.98$, CH_2Cl_2), (4*S*)-**46**

Ansonsten stimmen alle spektroskopische Daten mit denen von (\pm)-**46** (s. Versuch **13**) überein.

13.2.3 Kapitel 5

Versuch 16: Darstellung von **55**, 5-Hydroxy-3-methoxy-4-methyl-7-trimethylsilylhepta-2,6-diensäuremethylester

1.6627 g **46** (9.56 mmol) werden in 40 mL *abs.* DCM gelöst und unter Stickstoff 4.86 g DESS-MARTIN-Periodinan (11.47 mmol, 1.2 eq) zugefügt. Nach 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur zeigt ein DC



(DCM:MeOH 96:4) die vollständige Umsetzung zum Aldehyd. Es

werden 14.3 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, gelöst in 57 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung, zugegeben und nach 15 Minuten Rühren die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd wird roh weiter umgesetzt.

581 mg Magnesiumspäne (2.5 eq, 23.9 mmol) werden mit 4 mL *abs.* THF auf 80°C erhitzt und 3.67 mL 2-Bromvinyltrimethylsilan (23.9 mmol, 2.5 eq) zugegeben. Es erfolgt eine stark exotherme Reaktion; eine Grünfärbung zeigt die GRIGNARDBildung an. Nach Abklingen der Reaktion werden 25 mL *abs.* THF zugegeben und die Lösung 45 Minuten oder bis zum Lösen des Magnesiums unter Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wird mit 20 mL *abs.* THF verdünnt.

Der Aldehyd wird in 30 mL *abs.* THF auf -78°C gekühlt und die GRIGNARDLösung langsam zugetropft. Die Lösung wird nach drei Stunden bei -78°C mit 40 mL 5% NH_4Cl -Lösung gequencht und auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Lösung viermal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit *ges.* NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EE 8:2) gereinigt. Man erhält 964 mg (3.53 mmol, 37 %) **55** als gelbes Öl. Das Produkt besitzt ein *anti/syn*-Diastereomerenverhältnis von 4:1.

R_f : 0.36 (*anti*)-**55**, 0.27 (*syn*)-**55**, (PE:EE 80:20).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 201 nm (2.9), 236 nm (3.2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 687 (w), 742 (w), 839 (s), 967 (s), 927 (w), 990 (w), 1034 (w), 1054 (w), 1080 (w), 1108 (w), 1146 (s), 1195 (m), 1247 (m), 1383 (m), 1440 (m), 1456 (w), 1621 (s), 1715 (s), 2835 (w), 2893 (w), 2953 (m), 3470 (m).

$\alpha = -73^\circ$ ($c = 0.86$, DCM) für (4*S*,5*R*)-**55**

$\alpha = -65^\circ$ ($c = 0.69$, DCM) für (4*S*,5*S*)-**55**

$\alpha = +72^\circ$ ($c = 0.74$, DCM) für (4*R*,5*S*)-**55**

(anti)-55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 5- OH), 3.61 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.67 (s, 3H, 1- OCH_3), 4.04 (dq, J = 5.0 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 4.23 (m, 1H, H5), 5.05 (s, 1H, H2), 5.86 (dd, J = 18.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, H7), 5.98 (dd, J = 18.7 Hz, 5.0 Hz, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = -1.3 (7- $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 10.1 (4- CH_3), 40.3 (C4), 51.0 (1- OCH_3), 55.5 (3- OCH_3), 77.3 (C5), 91.5 (C2), 131.6 (C7), 144.5 (C6), 168.9 (C1), 176.9 (C3).

(syn)-55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.05 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 5- OH), 3.64 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.67 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.93 (dq, J = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1H, H4), 4.02 (m, 1H, H5), 5.09 (s, 1H, H2), 5.88 (dd, J = 18.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, H7), 6.03 (dd, J = 18.6 Hz, 5.4 Hz, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = -1.3 (7- $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.5 (4- CH_3), 40.5 (C4), 51.1 (1- OCH_3), 55.7 (3- OCH_3), 77.2 (C5), 92.0 (C2), 131.2 (C7), 146.9 (C6), 168.9 (C1), 176.9 (C3).

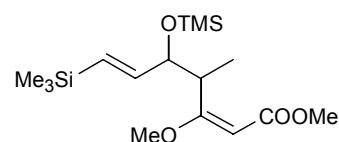
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 290 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$, 272.4 g/mol

ber. 290.1788, gef. 290.1802 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Versuch 17: Darstellung von **56**, 3-Methoxy-4-methyl-7-trimethylsilyl-5-trimethylsilyloxyhepta-2,6-diensäuremethylester

1.67 g **55** (6.14 mmol) werden in 35 mL *abs.* DCM auf 0°C gekühlt und 0.93 mL 2,6-Lutidin (8.07 mmol, 1.3 eq) zugegeben. Anschließend werden 1.2 mL TMS-Triflat (6.6 mmol, 1.1 eq) zugetropft. Nach 30 Minuten bei 0°C zeigt das DC (PE:EE 8:2) die vollständige Um-



setzung des Edukts. Es wird mit 10 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 95:5). Die Ausbeute beträgt 1.71 g (4.97 mmol, 81%) eines gelben Öls.

R_f : 0.4 (PE:EE 95:5).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 237 nm (4.1).

α_D^{20} = -135° (c = 1.08, DCM) für (4*S*,5*R*)-**56**

α_D^{20} = +134° (c = 1.15, DCM) für (4*R*,5*S*)-**56**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 692 (w), 749 (w), 840 (s), 863 (m), 894 (w), 929 (w), 990 (w), 1047 (m), 1071 (m), 1086 (m), 1113 (m), 1146 (s), 1193 (m), 1624 (s), 1717 (s), 2839 (w), 2899 (w), 2955 (s), 3431 (m).

(anti)-56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.00 (s, 9H, 5-OSi(CH₃)₃), 0.06 (s, 9H, 7-Si(CH₃)₃), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 3.54 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.64 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.93 (dq, J = 7.1 Hz, 7.2 Hz, 1H, H₄), 4.09 (m, 1H, H₅), 4.91 (s, 1H, H₂), 5.67 (dd, J = 17.8 Hz, 0.5 Hz, 1H, H₇), 5.93 (dd, J = 18.0 Hz, 6.4 Hz, 1H, H₆).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 0.3 (5-OSi(CH₃)₃), 1.4 (7-Si(CH₃)₃), 12.5 (4-CH₃), 40.3 (C₄), 51.1 (1-OCH₃), 55.5 (3-OCH₃), 77.2 (C₅), 91.5 (C₂), 130.2 (C₇), 145.6 (C₆), 168.8 (C₁), 176.9 (C₃).

(syn)-56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.01 (s, 9H, 5-OSi(CH₃)₃), 0.05 (s, 9H, 7-Si(CH₃)₃), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4-CH₃), 3.60 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.66 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.98 (m, 1H, H₄), 4.10 (m, 1H, H₅), 5.09 (s, 1H, H₂), 5.77 (dd, J = 18.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, H₇), 5.93 (dd, J = 18.4 Hz, 6.4 Hz, 1H, H₆).

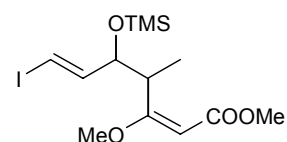
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 1.3 (5-OSi(CH₃)₃), 2.0 (7-Si(CH₃)₃), 14.5 (4-CH₃), 40.5 (C₄), 51.1 (1-OCH₃), 55.7 (3-OCH₃), 77.2 (C₅), 92.0 (C₂), 131.2 (C₇), 146.9 (C₆), 168.9 (C₁), 176.9 (C₃).

MS (DCI, NH₃): m/z (%): 345 (24) [$\text{M}+\text{H}^+$], 362 (24) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}_2$, 355.6 g/mol

Versuch 18: Darstellung von **57**, 7-Iod-3-methoxy-4-methyl-5-trimethylsilyloxyhepta-2,6-diensäuremethylester

245.2 mg (4*R*)-**56** bzw. (4*S*)-**56** (0.71 mmol) werden in 10 mL *abs.* Acetonitril aufgenommen und mit 320 mg (2 eq) *N*-Iodsuccinimid versetzt. Die Lösung wird unter Lichtausschluß 24 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt, 160 mg *N*-Iodsuccinimid (1 eq) zugegeben und



24 h gerührt. Ein DC (PE:EE 92:8) zeigt die vollständige Umsetzung des Edukts. Die Lösung wird mit 7 mL *ges.* Na₂S₂O₃ · 5H₂O-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N NaOH und *ges.* NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 92:8). Man erhält 230 mg (0.58 mmol, 82%) eines gelben Öls. Das Produkt besitzt ein *anti/syn*-Diastereomerenverhältnis von 6:1.

R_f : 0.33 (PE:EE 92:8).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 227 nm (4.3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 757 (w), 842 (s), 884 (m), 928 (w), 948 (w), 1045 (m), 1083 (m), 1147 (s), 1193 (w), 1218 (w), 1251 (m), 1381 (m), 1440 (w), 1455 (w), 1624 (s), 1714 (s), 2831 (w), 2869 (w), 2900 (w), 2954 (m).

α_D^{20} = -143° (c = 0.95, DCM) für (4*S*,5*R*)-**57**

α_D^{20} = +141° (c = 1.15, DCM) für (4*R*,5*S*)-**57**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.07 (s, 9H, 5-OSi(CH $_3$) $_3$), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4-CH $_3$), 3.57 (s, 3H, 3-OCH $_3$), 3.66 (s, 3H, 1-OCH $_3$), 3.93 (dq, J = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 4.11 (m, 1H, H5), 4.97 (s, 1H, H2), 6.15 (dd, J = 14.3 Hz, 1.1 Hz, 1H, H7), 6.51 (dd, J = 14.3 Hz, 6.4 Hz, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 0.2 (5-OSi(CH $_3$) $_3$), 13.6 (4-CH $_3$), 41.0 (C4), 50.9 (1-OCH $_3$), 55.5 (3-OCH $_3$), 76.3 (C6), 77.6 (C5), 91.2 (C2), 147.7 (C7), 167.7 (C1), 176.4 (C3).

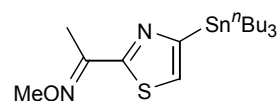
MS (DCI, NH $_3$): m/z (%): 399 (96) [$\text{M}+\text{H}^+$], 416 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{IO}_4\text{Si}$, 398.3 g/mol

ber. 399.0489, gef. 399.0475 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$).

Versuch 19: Darstellung von **58**, 2-(1-Methoxyiminoethyl)-4-tri-*n*-butylstannylthiazol

729.1 mg **35** (3.1 mmol) werden in 30 mL *abs.* Ether gelöst, unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt und unter Rühren 2.33 mL $^n\text{BuLi}$ 1.6 M in Hexan (3.73 mmol, 1.2 eq) zugetropft. Nach 15 Minuten bei -78°C werden 1.01 mL Tributylzinnchlorid (3.7 mmol, 1.2 eq) zuge-



geben und nochmals 15 Minuten bei -78°C gerührt. Die Lösung wird während 45 Minuten auf -40°C aufgetaut, das Kältebad entfernt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 30 mL Petrolether versetzt, über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert und mit Essigester nachgewaschen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 95:5). Man erhält 1.23 g (2.76 mmol, 89%) **58** als farbloses Öl. Das *E/Z*-Verhältnis beträgt 1:3.

R_f : 0.88 (*E*)-**58**, 0.78 (*Z*)-**58**, (PE:EE 95:5).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 209 nm (4.3), 293 nm (4.0).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 683 (w), 745 (w), 887 (w), 906 (w), 992 (w), 1049 (s), 1071 (s), 1148 (w), 1300 (w), 1375 (m), 1464 (m), 1621 (w), 1708 (w), 2811 (w), 2853 (m), 2871 (m), 2929 (s), 2957 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.19 (m, 54H, 2 x 3 x (CH $_2$) $_3$ CH $_3$), 2.37 (s, 3H, 12-H $_3$, *E*), 2.48 (s, 3H, 12-H $_3$, *Z*), 4.00 (s, 3H, NOCH $_3$, *E*), 4.08 (s, 3H, NOCH $_3$, *Z*), 7.25 (s, 1H, H9, *E*), 7.55 (s, 1H, H9, *Z*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 10.4 (C1'), 11.3 (C12, *E*), 13.7 (C4'), 19.1 (C12, *Z*), 27.2 (C3'), 29.0 (C2'), 62.2 (NOCH $_3$, *Z*), 62.5 (NOCH $_3$, *E*), 126.5 (C9, *E*), 130.0 (C9, *Z*), 148.6 (C8, *Z*), 155.3 (C8, *E*), 158.6 (C10, *Z*), 159.9 (C10, *E*).

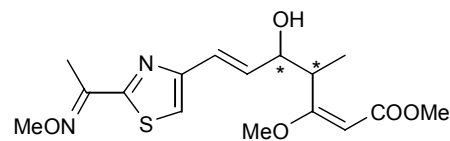
MS (DCI, NH $_3$): m/z (%): 443 (88), 445 (100), 447 (96) [$\text{M}+\text{H}^+$].

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OSSn}$, 445.23 g/mol

ber. 447.1491, gef. 447.1504 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$).

Versuch 20: Darstellung von stereoisomerenreinem **39**, 10-(1-Methoxyiminoethyl)-5-desmethoxy-5-hydroxyl-melithiazol C

183.7 mg (4*R*)-**57** bzw. (4*S*)-**57** (0.46 mmol) werden in 10 mL *abs.* DMF aufgenommen, 409 mg **58** (0.92 mmol, 2 eq) und 48 mg Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (0.184 mmol, 0.4 eq) zugegeben,



die Mischung entgast und unter Lichtausschluß 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkle Lösung wird mit 60 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 5 mL THF aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Es werden 400 µL 1N HCl zugegeben und 10 Minuten gerührt. Ein DC (PE:EE 7:3) zeigt die vollständige Abspaltung der TMS-Gruppe. Es wird 1.5 mL *ges.* NaHCO₃-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 88.3 mg *anti*-**39** (54% Ausbeute) und 14.7 mg *syn*-**39** (9% Ausbeute) erhalten. Die Gesamtausbeute beträgt demnach 63% über zwei Stufen. Das *E/Z*-Verhältnis der jeweiligen Diastereomerenfraktionen beträgt 1 : 1.3.

$$\alpha_D^{20} = +145^\circ \text{ anti-(4R,5S)-39 (c = 0.55, Dichlormethan)}$$

$$\alpha_D^{20} = +29^\circ \text{ syn-(4R,5R)-39 (c = 0.86, Dichlormethan)}$$

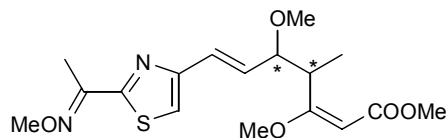
$$\alpha_D^{20} = -143^\circ \text{ anti-(4S,5R)-39 (c = 0.16, Dichlormethan)}$$

$$\alpha_D^{20} = -27^\circ \text{ syn-(4S,5S)-39 (c = 0.27, Dichlormethan)}$$

Ansonsten sind die spektroskopischen Daten übereinstimmend mit (±)-**5**

Versuch 21: Darstellung von (-)-(**5**) und (+)-(**5**), 10-(1-Methoxyiminoethyl)-melithiazol C

1 eq (4*R*)-**39** bzw. (4*S*)-**39** (diastereomerenrein) wird in Diethylether (1 mL/ 76 µmol **39**) gelöst, frisch gefälltes Ag₂O (100 mg/15 mg **39**) zugegeben und die Reaktionslösung mit MeI (1 mL/76 µmol **39**) versetzt. Die Mischung wird



drei Tage bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt. Die Lösung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung des Rückstands erfolgt über PSC (PE:EE 80:20).

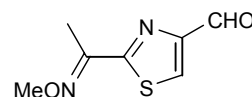
Ergebnisse (4*R*,5*S*)-*anti*-**5**

Eingesetzt: 67 mg (4*R*,5*S*)-*anti*-**39** (0.189 mmol)

Ausbeute: 13.9 mg (4*R*,5*S*)-*anti*-**5** (0.038 mmol, 20 % Ausbeute), *E/Z* = 1:3. $\alpha_D^{20} = +158^\circ$ (c = 1.39, Dichlormethan), 4.5 mg Lacton **25** (0.014 mmol, 7% Ausbeute)

Ergebnisse (4*S*,5*R*)-*anti*-**5**Eingesetzt: 50 mg (4*S*,5*R*)-*anti*-**39** (0.141 mmol)Ausbeute: 9.9 mg (4*S*,5*R*)-*anti*-**5** (0.027 mmol, 19 % Ausbeute), *E/Z* = 1:2.7. $\alpha_D^{20} = -158^\circ$ (*c* = 0.99, Dichlormethan), 1.9 mg Lacton **25** (0.006 mmol, 4% Ausbeute)Ergebnisse (4*R*,5*R*)-*syn*-**5**Eingesetzt: 61.2 mg (4*R*,5*R*)-*syn*-**39** (0.17 mmol)Ausbeute: 6.7 mg (4*R*,5*R*)-*syn*-**5** (0.026 mmol, 15 % Ausbeute), *E/Z* = 1:2. $\alpha_D^{20} = +6^\circ$ (*c* = 0.24, Dichlormethan), 17.2 mg Lacton **25** (0.053 mmol, 31% Ausbeute)Ergebnisse (4*S*,5*S*)-*syn*-**5**Eingesetzt: 33.2 mg (4*S*,5*S*)-*syn*-**39** (0.093 mmol)Ausbeute: 2.5 mg (4*S*,5*S*)-*syn*-**5** (0.007 mmol, 8 % Ausbeute), *E/Z* = 1:2. 12.7 mg Lacton **25** (0.039 mmol, 42 % Ausbeute).Ansonsten sind die spektroskopischen Daten übereinstimmend mit (\pm)-**5**.

13.2.4 Kapitel 6

Versuch 22: Darstellung von **62**, 4-Carbaldehyd-2-(1-methoxyiminoethyl)thiazol3.43 mL ⁿBuLi 1.6 M in Hexan (5.5 mmol, 1.3 eq) werden in 25 mL *abs.*Ether unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt. 1 g **35** (5.19 mmol)wird in 20 mL *abs.* Ether aufgenommen und langsam zur ⁿBuLi-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wird 15 Minuten bei -78°C gerührt, dann 60 Mi-

nuten bei -50°C . Die Lösung wird wieder auf -78°C gekühlt und 560 μL *N*-Formylmorpholin (5.5 mmol, 1.3 eq), gelöst in 10 mL *abs.* Ether, langsam zugetropft. Die Lösung wird 60 Minuten bei -78°C gerührt, das Kühlbad entfernt und weitere 60 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 mL ges. NaHCO_3 -Lösung gequench und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel PE:EE 9:1) gereinigt. Es werden 0.43 g (2.34 mmol, 55%) eines schwach gelben Öls erhalten. Das *E/Z*-Verhältnis beträgt laut ^1H -NMR 1:5.

 R_f : 0.36 (PE:EE 9:1).UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 209 nm (4.0), 236 nm (3.9), 285 nm (4.0).IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 563 (w), 703 (s), 757 (w), 782 (w), 803 (w), 882 (w), 905 (m), 990 (m), 1052 (s), 1071 (s), 1139 (m), 1190 (w), 1307 (w), 1377 (m), 1425 (m), 1601 (w), 1703 (s), 2759 (w), 2845 (w), 2941 (w), 2977 (w), 3109 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.47 (s, 3H, 12- H_3 , E), 2.49 (s, 3H, 12- H_3 , Z), 4.10 (s, 3H, NOCH_3 , E), 4.12 (s, 3H, NOCH_3 , Z), 8.1 (s, 1H, H9, E), 8.33 (s, 1H, H9, Z), 10.01 (s, 1H, CHO , E), 10.11 (s, 1H, CHO , Z).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 11.9 (C12, Z), 18.8 (C12, E), 62.4 (NOCH_3 , E), 62.7 (NOCH_3 , Z), 128.4 (C9, E), 129.4 (C9, Z), 147.6 (C8, Z), 147.8 (C8, E), 153.4 (C11, Z), 155.0 (C11, E), 156.3 (C10), 184.6 (C7, E), 185.4 (C7, Z).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 202 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 184.22 g/mol

Versuch 23: Darstellung von **60**, 3-[2-(1-Methoxyiminoethyl)thiazol-4-yl]-propenal

478 mg **62** (2.6 mmol) werden in 50 mL *abs.* Dichlormethan gelöst und

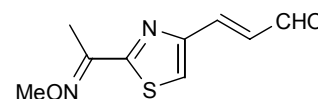
mit 1.58 g (Triphenylphosphoranyliden)acetaldehyd (5.2 mmol, 2 eq)

versetzt. Das Gemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt,

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchro-

matographisch (PE:EE 8:2) gereinigt. Man erhält 469 mg (2.23 mmol, 86%) eines gelben Feststoffs.

Das C11-*E/Z*-Verhältnis beträgt laut $^1\text{H NMR}$ 1:5.



Schmelzpunkt: 72°C

R_f : 0.42 (E), 0.38 (Z), (PE:EE 80:20).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 258 nm (4.1), 299 nm (4.1).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 563 (m), 592 (m), 668 (w), 759 (m), 779 (m), 812 (w), 907 (m), 991 (m), 1051 (s), 1070 (s), 1115 (s), 1185 (w), 1216 (w), 1305 (w), 1377 (m), 1426 (w), 1625 (s), 1667 (s), 2750 (w), 2808 (w), 2846 (w), 2937 (m), 2970 (w), 3005 (w), 3095 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 2.34 (s, 3H, 12- H_3 , E), 2.46 (s, 3H, 12- H_3 , Z), 4.03 (s, 3H, NOCH_3 , E), 4.11 (s, 3H, NOCH_3 , Z), 6.98 (dd, J = 15.4 Hz, 7.9 Hz, 1H, H6, E), 7.02 (dd, J = 15.6 Hz, 7.9 Hz, 1H, H6, Z), 7.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H7, E), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H7, Z), 7.69 (s, 1H, H9, E), 7.75 (s, 1H, H9, Z), 9.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CHO , E), 9.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CHO , Z).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 11.7 (C12, E), 18.6 (C12, Z), 62.6 (NOCH_3 , Z), 62.9 (NOCH_3 , E), 126.1 (C9, Z), 127.3 (C9, E), 130.5 (C6, E), 130.9 (C6, Z), 143.2 (C7, E), 143.5 (C7, Z), 147.7 (C11, Z), 150.1 (C8), 151.5 (C10), 156.1 (C11, E), 193.5 (C5, E), 195.1 (C5, E).

M = 211 (HPLC-MS, $\text{M}+\text{H}^+$).

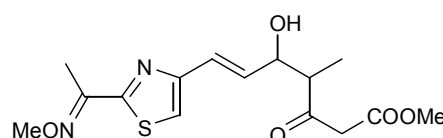
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 210.25 g/mol

Versuch 24: Darstellung von **63**, 5-Hydroxy-7-[2-(1-methoxyiminoethyl)-thiazol-4-yl]-4-methyl-3-oxo-hept-6-ensäuremethylester

35.2 mg NaH 60% in Paraffin (0.88 mmol, 3.1 eq) werden

in 4 mL *abs.* THF auf 0°C gekühlt. 111 mg Methyl-3-oxo-

pentanoat (0.856 mmol, 3 eq) werden in 2 mL *abs.* THF



gelöst und zur Reaktionslösung getropft. Nach 30 Minuten werden 535 μL $n\text{-BuLi}$ 1.6 M in Hexan (0.856 mmol, 3 eq) zugetropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf -78°C gekühlt, 60 mg **60** (0.255 mmol) in 5 mL *abs.* THF aufgenommen und zur Reaktionslösung getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei -78°C gerührt, mit 5% NH_4Cl -Lösung gequenchet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EE 65:35) gereinigt. Es werden 47 mg (0.138, 48%) eines zähen gelben Öls erhalten. Das C11-*E/Z*-Verhältnis beträgt laut ^1H -NMR 1:7.7. Das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis beträgt 2:1.

R_f : 0.4 (PE:EE 65:35).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 242 nm (4.1), 309 nm (3.5).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 563 (w), 586 (w), 760 (w), 907 (w), 993 (m), 1050 (s), 1071 (s), 1158 (m), 1268 (w), 1309 (m), 1376 (w), 1405 (w), 1437 (m), 1485 (w), 1628 (w), 1650 (w), 1710 (s), 1745 (s), 2819 (w), 2938 (m), 2974 (m), 3100 (w), 3439 (s).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4- CH_3 , *anti*), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4- CH_3 , *syn*), 2.32 (s, 2x3H, 12- H_3 , *E*, *syn+anti*), 2.44 (s, 2x3H, 12- H_3 , *Z*, *syn+anti*), 2.93 (m, 2x1H, H4, *syn+anti*), 3.59 (m, 2x2H, 2- H_2 , *syn+anti*), 4.00 (s, 2x3H, NOCH_3 , *E*, *syn+anti*), 4.07 (s, 2x3H, NOCH_3 , *Z*), 4.29 (m, 2x1H, H5, *syn+anti*), 6.61 (m, 2x2H, H6, H7, *syn+anti*), 7.00, 7.01 (s, 2x1H, H9, *E*, *syn+anti*), 7.29, 7.30 (s, 2x1H, H9, *Z*, *syn+anti*).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 10.4 (4- CH_3 , *anti*), 11.9 (C12, *E*), 13.7 (4- CH_3 , *syn*), 18.7 (C12, *Z*), 48.4, 49.8 (C2), 51.2, 51.7 (C4), 52.3, 52.4 (1- OCH_3), 61.3, 61.8 (C5), 62.4 (NOCH_3 , *Z*), 62.7 (NOCH_3 , *E*), 116.5, 116.8 (C9, *E*), 119.5, 119.8 (C9, *Z*), 124.2, 124.3 (C7), 131.4, 131.9 (C6), 147.9 (C11, *Z*), 151.8, 152.0 (C8), 155.1, 155.2 (C10), 164.9 (C11, *E*), 167.6 (C1), 206.4, 206.6 (C3).

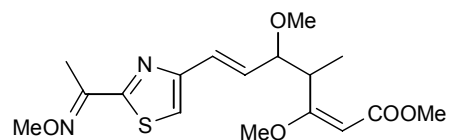
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 341 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$].

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 340.39 g/mol

gef. 341.1171, gef. 341.1167 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$).

Versuch 25: Darstellung von (\pm)-(5), 10-(1-Methoxyiminoethyl)-melithiazol C

47.5 mg (0.14 mmol) **63** werden in 450 μL *abs.* MeOH gelöst, 450 μL Trimethylorthoformiat und 0.2 mg 10-Camphersulfonsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 Stunden auf 65°C erhitzt. Ein DC (PE:EE 8:2) zeigt die vollständige Umsetzung. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 2 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung versetzt und die Lösung dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit präparativer HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 60:40) gereinigt. Man erhält 24.7 mg (67 μmol , 48%) des Melithiazol-C-Methoxim (\pm)-(5). Das Gemisch verschiedener Stereoisomere hat folgende Zusammensetzung:



(*E*)-*anti*-**5** 28%

(*Z*)-*anti*-**5** 13%

(*E*)-*syn*-**5** 37%

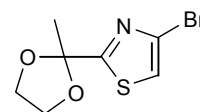
(*Z*)-*syn*-**5** 22%

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **5** in Versuch **32** überein.

13.2.5 Kapitel 7

Versuch 26: Darstellung von **66**, 4-Brom-2-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiazol

668 mg (**33**) (3.2 mmol) werden in 10 mL *abs.* Toluol vorgelegt, 232 μ L Ethylenglycol (4.16 mmol, 1.3 eq) und 25 mg Camphersulfonsäure zugegeben und die Reaktionsmischung fünf Stunden an der DEAN-STARK-Trap unter Rückfluß erhitzt. Es werden weitere 232 μ L Ethylenglycol zugegeben und nach 15 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionslösung wird zweimal mit 10%iger NaOH und zweimal mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel PE:EE 80:20) gereinigt.



Man erhält 595.1 mg (2.73 mmol, 85%) eines hell orangen Öls, das im Kühlschrank erstarrt.

R_f: 0.67 (PE:EE 8:2).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 253 nm (6.6).

IR (KBr): 798 (m), 826 (m), 880 (s), 951 (m), 1049 (s), 1051 (s), 1088 (w), 1146 (m), 1248 (s), 1376 (m), 1418 (m), 1440 (m), 1472 (s), 1586 (w), 2900 (m), 3002 (m), 3097 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.79 (s, 3H, 7-H₃), 4.03 (m, 4H, 8-H₂, 8'-H₂), 7.17 (s, 1H, H5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 25.2 (C7), 65.5 (C8, C8'), 106.7 (C6), 117.8 (C5), 125.4 (C4), 173.3 (C2).

MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 267 (100), 269 (100) [M+NH₄⁺].

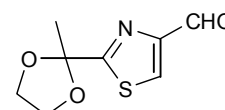
C₇H₈BrNO₂S, 250.11 g/mol

ber.	C 33.62	H 3.22	N 5.6	O 12.79
gef.	C 33.51	H 3.28	N 5.59	O 12.81

Versuch 27: Darstellung von **67**, 2-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiazol-4-carbaldehyd

3.57 mL ⁿBuLi 1.6 M in Hexan (5.71 mmol, 1.1 eq) werden in 25 mL *abs.*

Ether unter Stickstoffatmosphäre auf –78°C gekühlt. 1.299 g **29** (5.19 mmol) werden in 10 mL *abs.* Ether aufgenommen und langsam zur ⁿBuLi-Lösung getropft. Es wird 15 Minuten bei –78°C gerührt, dann 60 Minuten



bei –50°C. Die Reaktionslösung wird auf –78°C gekühlt und 580 μ L *N*-Formylmorpholin (5.71 mmol,

1.1 eq) , gelöst in 10 mL *abs.* Ether, zugetropft. Es wird 60 Minuten bei -78°C gerührt, das Kühlbad entfernt und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung gequenchet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel MTBE:PE 60:40) gereinigt.

Es werden 0.854 g (4.29 mmol, 74%) eines schwach gelben Öls erhalten.

R_f : 0.33 (MTBE:PE 60:40).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 210 (6.8), 245 nm (6.6).

IR (KBr) : 701 (m), 775 (m), 880 (m), 950 (w), 1027 (s), 1058 (m), 1136 (m), 1196 (s), 1373 (w), 1482 (m), 1702 (s), 2892 (w), 2992 (w), 3098 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.83 (s, 3H, 12- H_3), 4.07 (m, 4H, 13- H_2 , 13'- H_2), 8.12 (s, 1H, H9), 10.02 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 25.2 (C12), 65.2 (C13, C13'), 106.8 (C11), 127.1 (C9), 155.5 (C8), 174.1 (C10), 185.2 (C7).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 200 (8) [$\text{M}+\text{H}^+$], 217 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$, 199.2 g/mol

ber. 217.0647, gef. 217.0664 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Versuch 28: Darstellung von 31, 3-[2-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiazol-4-yl]-propenal

288 mg **67** (1.48 mmol) werden in 10 mL *abs.* DCM vorgelegt und

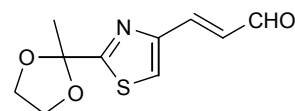
mit 528 mg (Triphenylphosphoranylid)acetaldehyd (1.74 mmol, 1.2

eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über 15 h bei Raumtempe-

ratur unter Stickstoff gerührt und 88 mg (Triphenylphosphoranyli-

den)acetaldehyd (0.3 mmol, 0.2 eq) zugegeben. Nach 24 h wird das Lösungsmittel im Vakuum ent-

fernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel E:PE 70:30). Es werden 230 mg (1.02 mmol, 69%) gelbe Kristalle erhalten.



Schmelzpunkt: 84°C

R_f : 0.3 (PE:E 3:7)

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 222 nm (3.9), 289 nm (4.3).

IR (KBr) : 760 (w), 880 (m), 949 (w), 971 (w), 1027 (m), 1058 (m), 1114 (s), 1198 (m), 1372 (w), 1442 (w), 1475 (w), 1625 (m), 1677 (s), 2734 (w), 2813 (w), 2893 (w), 2993 (w), 3100 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.84 (s, 3H, 12- H_3), 4.08 (m, 4H, 13- CH_2 , 13'- CH_2), 6.97 (dd, J = 15.5 Hz, 7.8 Hz, 1H, H6), 7.41 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H7), 7.53 (s, 1H, H9), 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H, CHO).

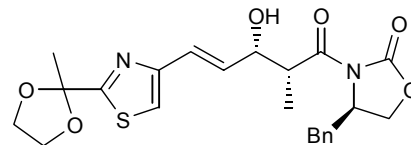
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 25.2 (C12), 65.6 (C13, C13'), 106.9 (C11), 123.2 (C9), 130.8 (C6), 143.5 (C7), 152.3 (C10), 173.8 (C8), 193.6 (C5).

MS: 226 [$\text{M}+\text{H}^+$]. (HPLC-MS)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$, 225.27 g/mol

Versuch 29: Darstellung von **69**, (2*aR*)-3*a*-[(*E*)-(4*R*,5*S*)-5-Hydroxy-4-methyl-3-oxo-6-hepten-3-[2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-thiazol-4-yl]-2*a*-(phenylmethyl)-3*a*,5*a*-oxazolidin-4*a*-on

1.55 g (*R*)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **64** (6.64 mmol) werden in 30 mL *abs.* Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt und unter Rühren zunächst 6.64 mL Di-ⁿButylbortrifluormethansulfonat 1M in Dichlormethan (6.64 mmol), dann 1.018 mL *abs.* Triethylamin (7.3 mmol 1.1 eq) zu-



gegeben. Nach 10 Minuten Rühren bei 0°C wird die Reaktionslösung auf -78°C gekühlt. 1.3235 g **68** (6.64 mmol) werden in 20 mL *abs.* Dichlormethan gelöst und langsam zur Reaktionslösung getropft. Nach 30 Minuten Rühren bei -78°C wird die Reaktionsmischung über eine Stunde auf -40°C aufgetaut und dann eine Stunde bei 0°C gerührt. Die Lösung wird auf -10°C gekühlt und unter kräftigem Rühren eine Mischung aus 3 mL Phosphat-Puffer pH 7 und 3.175 mL MeOH zugegeben. Nach 5 Minuten werden 4.5 mL einer 2:1-Lösung aus MeOH/wässr. 30% H₂O₂-Lösung zugetropft. Die Reaktion wird 60 Minuten bei 0°C gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wird mit 10 mL H₂O vergrößert und viermal mit 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 mL ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EE 4:6) gereinigt. Man erhält 2.62 g (5.71 mmol, 86%) eines farblosen, zähen Öls.

R_f: 0.52 (PE:EE 40:60).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 208 nm (4.3), 246 nm (4.1).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 702 (m), 750 (w), 762 (w), 876 (w), 950 (w), 970 (m), 1059 (m), 1029 (m), 1112 (m), 1208 (s), 1289 (w), 1388 (s), 1454 (m), 1479 (w), 1499 (m), 1696 (s), 1778 (s), 2890 (w), 2939 (m), 2988 (m), 3027 (w), 3104 (w), 3472 (m).

α_D²⁰ = -59° (c = 0.6, Dichlormethan).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.83 (s, 3H, 12-H₃), 2.79 (dd, *J* = 13.4 Hz, 9.4 Hz, 1H, 1xH_{3a}), 3.03 (s, 1H, 5-OH), 3.25 (dd, *J* = 13.5 Hz, 3.0 Hz, 1H, 1xH_{3a}), 3.92 (dq, *J* = 3.3 Hz, 7.0 Hz, 1H, H₄), 4.06 (m, 4H, 13-H₂, 13'-H₂), 4.2 (m, 2H, 1a-H₂), 4.70 (m, 2H, H_{2a}, H₅), 6.56 (dd, *J* = 15.5 Hz, 4.8 Hz, 1H, H₆), 6.7 (dd, *J* = 15.5 Hz, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.02 (s, 1H, H₉), 7.27 (m, 5H, Aromaten-H).

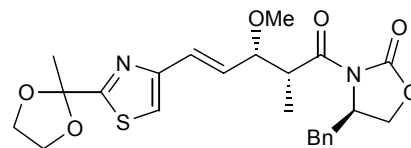
¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 11.1 (4-CH₃), 25.4 (C₁₂), 37.8 (C_{3a}), 42.7 (C₄), 55.1 (C_{2a}), 65.5 (C₁₃, C_{13'}), 66.4 (C_{1a}), 71.8 (C₅), 115.7 (C₉), 124.1 (C₇), 127.5, 129.0, 129.5 (Arom.-C), 131.9 (C₆), 135.1 (C₁₁), 153.0 (C₈), 154.4 (C_{4a}), 172.3 (C₁₀), 176.9 (C₃).

MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 459 (80) [M+H⁺], 476 (24) [M+NH₄⁺].

C₂₃H₂₆N₂O₆S, g/mol, ber. 459.1590, gef. 459.1614

Versuch 30: Darstellung von **70** (2a*R*)-3a-[(*E*)-(4*R*,5*S*)-5-Methoxy-4-methyl-3-oxo-6-hepten-3-[2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-thiazol-4-yl]-2a-(phenylmethyl)-3a,5a-oxazolidin-4a-on

142. 1 mg **69** (0.31 mmol) werden in 5 mL Ether gelöst, mit 160 mg Ag₂O und 2 mL MeI versetzt und 6 Stunden in einem versiegelten Schraubdeckelglas im Ultraschallbad auf 40°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 1:1). Man erhält 73.1 mg (0.155 mmol, 50%) des (4*R*,5*S*)-*syn*-Diastereomers und 30.7 mg (0.065 mmol, 21%) des epimerisierten (4*S*,5*S*)-*anti*-Diastereomers. Die Gesamtausbeute beträgt 71%.



(4*S*,5*S*)-*anti*-**70**: R_f : 0.65 (PE:EE 1:1).

(4*R*,5*S*)-*syn*-**70**: R_f : 0.72 (PE:EE 1:1).

(4*S*,5*S*)-*anti*-**70**: UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 nm (4.4), 248 nm (4.2).

(4*R*,5*S*)-*syn*-**70**: UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 nm (4.5), 247 nm (4.3).

(4*S*,5*S*)-*anti*-**70**: $\alpha_D^{20} = +12^\circ$ ($c = 0.43$, Dichlormethan).

(4*R*,5*S*)-*syn*-**70**: $\alpha_D^{20} = -51^\circ$ ($c = 1.04$, Dichlormethan).

IR (KBr) : $\tilde{\nu} = 704$ (m), 748 (m), 762 (m), 844 (w), 877 (m), 949 (w), 973 (m), 1029 (m), 1058 (m), 1100 (m), 1196 (s), 1238 (s), 1267 (w), 1350 (m), 1380 (s), 1454 (m), 1499 (w), 1698 (s), 1779 (s), 2823 (m), 2890 (m), 2935 (m), 2986 (m), 3103 (w).

(4*R*,5*S*)-*syn*-**70**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1.31$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.83 (s, 3H, 12-H₃), 2.74 (dd, $J = 13.4$ Hz, 9.8 Hz, 1H, 1 x H_{3a}), 3.26 (dd, $J = 13.4$ Hz, 3.2 Hz, 1H, 1 x H_{3a}), 3.31 (5-OCH₃), 3.92 (m, 1H, H₅), 4.06 (m, 7H, 1a-H₂, H₄, 13-H₂, 13'-H₂), 4.60 (m, 1H, H_{2a}), 6.46 (dd, $J = 15.7$ Hz, 7.4 Hz, 1H, H₆), 6.61 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H₇), 7.07 (s, 1H, H₉), 7.26 (m, 5H, Aromaten-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 13.3$ (4-CH₃), 25.3 (C₁₂), 37.9 (C_{3a}), 43.0 (C₄), 55.6 (C_{2a}), 57.1 (5-OCH₃), 65.5 (C₁₃, C_{13'}), 66.0 (C_{1a}), 83.2 (C₅), 107.1 (C₁₁), 115.7 (C₉), 126.6 (C₇), 127.33 (C_{8a}), 128.9 (C_{5a}, C_{5'a}), 129.5 (C_{6a}, C_{6'a}), 130.5 (C₆), 135.4 (C_{7a}), 153.2 (C₈), 154.1 (C_{4a}), 172.3 (C₁₀), 174.4 (C₃).

(4*S*,5*S*)-*anti*-**70**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1.08$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.80 (s, 3H, 12-H₃), 2.66 (dq, $J = 4.2$ Hz, 7.2 Hz, 1H, H₄), 3.03 (dd, $J = 13.8$ Hz, 10.3 Hz, 1H, 1xH_{3a}), 3.19 (dd, $J = 13.7$ Hz, 10.3 Hz, 1H, 1xH_{3a}), 3.32 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.55 (dd, $J = 9.9$ Hz, 5.4 Hz, 1H, 1xH_{1a}), 4.04 (m, 5H, 1xH_{1a}, 13-H₂, 13'-H₂), 4.66 (m, 1H, H₅), 5.25 (m, 1H, H_{2a}), 6.39 (dd, $J = 15.5$ Hz, 6.1 Hz, 1H, H₆), 6.66 (dd, $J = 15.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H, H₇), 7.05 (s, 1H, H₉), 7.22 (m, 5H, Aromaten-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 10.1$ (4-CH₃), 25.4 (C₁₂), 34.9 (C_{3a}), 39.7 (C₄), 55.6 (C_{2a}), 58.9 (5-OCH₃), 65.5 (C₁₃, C_{13'}), 71.7 (C_{1a}), 77.3 (C₅), 107.1 (C₁₁), 117.5 (C₉), 123.7 (C₆), 126.7 (C_{8a}),

127.7 (C7), 128.5 (C5_a, C5'_a), 129.2 (C6_a, C6'_a), 137.5 (C7_a), 153.2 (C8), 154.1 (C4_a), 172.0 (C10) 174.4 (C3).

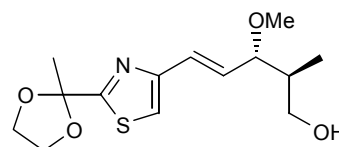
MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 473 (94) [M+H⁺], 460 (100) [M+NH₄⁺].

C₂₄H₂₈N₂O₆Si, 472.55 g/mol

ber. 473.1746, gef. 473.1764 (HRMS, M+H⁺).

Versuch 31: Darstellung von (2S,3S)-3-Methoxy-2-methyl-5-[2-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-thiazol-4-yl]-pent-4-en-1-ol, entspricht (4S,5S)-**71**

78.6 mg (4*R*,5*S*)-**70** (0.167 mmol) werden in 3 mL eines 3:1-Gemischs THF/Wasser aufgenommen und auf 0°C gekühlt und unter kräftigem Rühren 63.2 mg (1.67 mmol, 10 eq) NaBH₄ zugegeben.



Nach 60 Minuten wird das Eisbad entfernt und 31.6 mg (0.84

mmol, 5 eq) NaBH₄ zugegeben; nach 60 Minuten werden nochmals 31.6 mg (0.84 mmol, 5 eq) NaBH₄ zugegeben. Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur zeigt ein DC (DCM:Aceton 9:1) die vollständige Umsetzung des Edukts. Die Reaktionslösung wird mit 1 mL ges. NH₄Cl-Lösung und 2 mL H₂O versetzt und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (DCM:Aceton 9:1). Man erhält 40.4 mg (0.135 mmol, 81%) des Alkohols (4*S*,5*S*)-**71**; zusätzlich kann das Auxiliar **64** praktisch quantitativ zurückgewonnen werden.

R_f: 0.33 (PE:EE 1:1).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 242 nm (4.2), 318 nm (3.5).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 548 (w), 618 (w), 746 (w), 879 (m), 949 (m), 973 (m), 1031 (s), 1060 (m), 1081 (m), 1198 (s), 1372 (m), 1468 (w), 1501 (w), 1624 (w), 1714 (w), 2823 (w), 2890 (m), 2934 (m), 2971 (m), 3102 (w), 3431 (m).

α_D^{20} = +38° (c = 0.63, Dichlormethan)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.84 (s, 3H, 12-H₃), 2.05 (m, 1H, H4), 2.56 (bs, 3-OH), 3.32 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.57 + 3.71 (2m, 2H, 3-H₂), 3.87 (dd, *J* = 4.3 Hz, 7.0 Hz, 1H, H5), 4.07 (m, 4H, 13-H₂, 13'-H₂), 6.48 (dd, *J* = 7.1 Hz, 15.7 Hz, 1H, H6), 6.59 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H7), 7.05 (s, 1H, H9).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 12.2 (4-CH₃), 25.4 (C12), 39.8 (C4) 57.0 (5-OCH₃), 65.5 (C13, C13'), 66.0 (C3), 85.6 (C5), 107.1 (C11), 115.5 (C9), 126.2 (C7), 130.0 (C6), 154.3 (C8), 172.4 (C10).

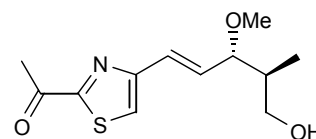
MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 300 (100) [M+H⁺], 317 (10) [M+NH₄⁺].

C₁₄H₂₁NSO₄, 299.38 g/mol

ber. 300.1270, gef. 300.1286 (HRMS, M+H⁺).

Versuch 32: Darstellung von (2S,3S)-3-Methoxy-2-methyl-5-[2-(1-methoxyiminoethyl)-thiazol-4-yl]-pent-4-en-1-ol, entspricht (4S,5S)-**72**

29.4 mg (4S,5S)-**71** (0.098 mmol) werden in 400 μ l MeOH gelöst und 450 μ l 1N HCl zugegeben. Die Mischung wird unter Rühren auf 60°C erhitzt. Nach 30 Minuten zeigt ein DC (PE:EE 1:1) die vollständige Umsetzung des Edukts. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 500 μ l ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Lösung wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über PSC getrennt (PE:EE 1:1). Es werden 19.4 mg (0.076 mmol, 78%) **72** als farblosen Feststoff erhalten.



Schmelzpunkt: 72 - 74 °C

R_f: 0.48 (PE:EE 1:1).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 234 nm (4.3), 328 nm (3.5).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 596 (m), 935 (m), 973 (m), 1038 (m), 1056 (m), 1081 (m), 1247 (m), 1359 (m), 1446 (m), 1484 (w), 1687 (s), 2823 (w), 2873 (m), 2933 (m), 2963 (m), 3101 (m), 3441 (m).

α_D^{20} = +45° (c = 1.05, Dichlormethan).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.09 (m, 1H, H₄), 2.51 (bs, 1H, 3-OH), 2.72 (s, 3H, 12-H₃), 3.56 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.6 + 3.72 (2m, 2H, 3-H₂), 3.92 (dd, J = 4.3 Hz, 6.4 Hz, 1H, H₅), 6.58 (dd, J = 6.6 Hz, 15.8 Hz, 1H, H₆), 6.64 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H₇), 7.41 (s, 1H, H₉).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12.2 (4-CH₃), 26.1 (C12), 39.8 (C4), 57.2 (5-OCH₃), 65.9 (C3), 85.2 (C5), 121.9 (C9), 125.4 (C7), 131.6 (C6), 155.2 (C8), 166.8 (C10), 191.88 (C11).

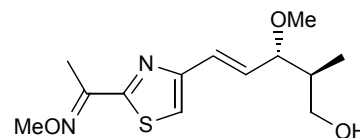
MS (DCI, NH₃): m/z (%): 256 (16) [M+H⁺], 273 (100) [M+NH₄⁺].

C₁₂H₁₇NSO₃, 255.33 g/mol

ber. 273.1273, gef. 273.1294 (HRMS, M+NH₄⁺).

Versuch 33: Darstellung von (2S,3S)-3-Methoxy-2-methyl-5-[2-acetyl-thiazol-4-yl]-pent-4-en-1-ol, entspricht (4S,5S)-**73**

58.8 mg (4S,5S)-**72** (0.23 mmol) werden in 1.5 mL abs. Ethanol gelöst, 25.1 mg O-Methylhydroxylaminhydrochlorid (0.3 mmol, 1.3 eq) und 65 μ l Pyridin (0.8 mmol, 3.5 eq) zugegeben und die Reaktionslösung 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC



(PE:E 25:75) zeigt die vollständige Umsetzung des Edukts. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ether und 2 mL 1N HCl versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 1N HCl gewaschen, dann mit ges. NaHCO₃-Lösung und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Es werden 49.8 mg (0.175 mmol, 76%) des Produkts als spektroskopisch einheitliches, farbloses Öl erhalten. Das E/Z-Verhältnis beträgt 1:1.4).

R_f : 0.61 (PE:E 25:75).

UV (Methanol): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 240 nm (4.1), 309 nm (3.5).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 562 (w), 751 (w), 897 (m), 973 (m), 1048 (s), 1070 (s), 1190 (w), 1306 (w), 1376 (m), 1462 (m), 1486 (w), 1601 (w), 2820 (w), 1936 (m), 3100 (w), 3419 (m).

$\alpha_D^{20} = +11^\circ$ ($c = 1.0$, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 4- CH_3), 2.08 (m, 1H, H4), 2.35 (s, 3H, 12- H_3 , E), 2.47 (s, 3H, 12- H_3 , Z), 2.58 (m, 3-OH), 3.34 (s, 3H, 5-O CH_3), 3.66 (m, 2H, 3- H_2), 3.89 (m, 1H, H5), 4.01 (s, 3H, NO CH_3 , E), 4.09 (s, 3H, NO CH_3 , Z), 6.62 (m, 2H, H6, H7), 7.03 (s, 1H, H9, E), 7.32 (s, 1H, H9, Z).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 12.0 (C12, E), 12.2 (4- CH_3), 18.8 (C12, Z), 39.8 (C4), 57.1 (5-O CH_3), 62.4 (NO CH_3 , Z), 62.7 (NO CH_3 , E), 66.0 (C3), 85.6 (C5), 116.3 (C9, E), 119.2 (C9, Z), 126.1 (C6, E), 126.3 (C6, Z), 129.8 (C7, E), 130.2 (C7, Z), 153.3 (C10), 152.1 (C8), 148.0 (C11, Z), 165.0 (C11, E).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 285 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$].

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 284.37 g/mol

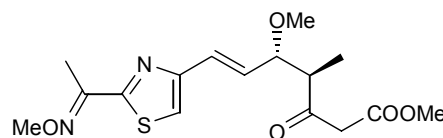
ber. 285.1273, gef. 285.1268 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$).

Versuch 34: Darstellung von (4*R*,5*S*)-**76**, (4*R*,5*S*)-5-Methoxy-7-[2-(1-methoxyiminoethyl)-thiazol-4-yl]-4-methyl-3-oxo-hept-6-ensäuremethylester

39.7 mg (4*S*,5*S*)-**73** (0.14 mmol) werden in 1 mL *abs.*

Dichlormethan gelöst und mit 71 mg (0.167 mmol, 1.2 eq)

DESS-MARTIN-Reagenz versetzt. Nach 15 Minuten zeigt ein DC (PE:E 40:60) ein deutlich polareren Fleck ($R_f = 0.55$)



und damit die Bildung des Aldehyds. Die Lösung wird mit einer Lösung aus 400 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 1 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung versetzt und 10 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd wird roh im Folgeschritt verwendet.

39 μL Methylacetat (0.49 mmol, 3.5 eq) wird in 2 mL *abs.* THF auf -78°C gekühlt und 233 μL LDA 1.5 M in Cyclohexan (0.35 mmol, 2.5 eq) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei -78°C gerührt und dann der rohe Aldehyd, gelöst in 2 mL *abs.* THF, zugegeben. Nach 90 Minuten bei -78°C zeigt ein DC (PE:E 40:60) die Bildung des Aldolprodukts ($R_f = 0.28$). Die Lösung wird mit 2 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung gequench, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird auf PSC (PE:EE 7:3) gereinigt. Man erhält das Aldolprodukt in 84% Ausbeute (42 mg, 0.118 mmol).

Zur Oxidation der C3-Hydroxylfunktion wird das Aldolprodukt in 1 mL *abs.* Dichlormethan aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Es werden 65 mg DESS-MARTIN-Reagenz (0.153 mmol, 1.3 eq) zugegeben, 5 Minuten bei 0°C und dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC (PE:EE 7:3) zeigt die fast vollständige Bildung des Ketons. Die Reaktionsmischung wird mit einer Lösung aus 360 mg

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 1 mL ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und 10 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über PSC (PE:EE 7:3) gereinigt. Die Ausbeute beträgt 29 mg (0.081 mmol, 58% über 3 Stufen). Das *E/Z*-Verhältnis beträgt 1:1.6.

R_f : 0.52, 0.45 (*E/Z*, PE:EE 7:3)

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 241 nm (4.5), 311 nm (3.9).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 761 (w), 898 (w), 979 (w), 991 (w), 1049 (s), 1069 (s), 1156 (w), 1249 (w), 1308 (m), 1405 (w), 1436 (m), 1485 (w), 1629 (w), 1654 (w), 1714 (s), 1749 (s), 2822 (w), 2900 (w), 2938 (m), 2979 (m), 3100 (w).

$\alpha_D^{20} = +4.5$ ($c = 1.07$, Dichlormethan)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.17 (d, $J = 7$ Hz, 3H, 4- CH_3), 2.33 (s, 3H, 12- H_3 , *E*), 2.46 (s, 3H, 12- H_3 , *Z*), 2.98 (m, 1H, H4), 3.31 (s, 3H, 5- OCH_3 , *E*), 3.32 (s, 3H, 5- OCH_3 , *Z*), 3.58 (m, 2H, 2- H_2), 3.70 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.97 (m, 1H, H5), 4.01 (s, 3H, NOCH_3 , *E*), 4.09 (s, 3H, NOCH_3 , *Z*), 6.36 (dd, $J = 15.6$ Hz, 7.8 Hz, 1H, H6, *E*), 6.38 (dd, $J = 15.6$ Hz, 7.7 Hz, 1H, H6, *Z*), 6.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H7, *E*), 6.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H7, *Z*), 7.05 (s, 1H, H9, *E*), 7.34 (s, 1H, H9, *Z*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 11.8 (4- CH_3), 11.9 (C12, *E*), 18.8 (C12, *Z*), 49.2 (C2), 51.2 (C4), 52.3 (1- OCH_3), 57.1 (5- OCH_3), 62.4 (NOCH_3 , *Z*), 62.7 (NOCH_3 , *E*), 82.9 (C5), 116.6 (C9, *E*), 119.6 (C9, *Z*), 126.6 (C7, *E*), 126.8 (C7, *Z*), 129.2 (C6, *E*), 129.6 (C6, *Z*), 148.0 (C11, *Z*), 151.8 (C8, *Z*), 151.9 (C8, *E*), 153.0 (C10, *Z*), 155.1 (C10, *E*), 164.9 (C11, *E*), 167.8 (C1), 204.5 (C3).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 355 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$], 372 (86) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 354.42 g/mol

ber. 372.1593, gef. 372.1628 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

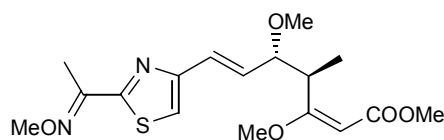
Masse für Aldehyd-Zwischenprodukt **74**:

DCI MS (120 eV, NH_3): m/z (%): 283 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

ber. 283.1116, gef. 283.1127 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Versuch 35: Darstellung von (4*R*,5*S*)-(5), (4*R*,5*S*)-10-(1-Methoxyiminoethyl)-melithiazol C

9.1 mg (25.7 μmol) (4*R*,5*S*)-**76** werden in 1 mL Trimethylorthoformiat gelöst und unter Rühren 100 μl konz. H_2SO_4 , gelöst in 1 mL Trimethylorthoformiat, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bis ein DC (PE:EE 8:2) die vollständige Umsetzung zeigt. Die Reaktion wird mit 3 mL ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und die Mischung dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über PSC (PE:EE 8:2) gereinigt. Man erhält 7.4 mg des Enolethers (4*R*,5*S*)-**5** (20.1 μmol , 78 %, *E/Z* = 1:1.2)



$\alpha_D^{20} = +149$ ($c = 0.35$, Dichlormethan).

Spektroskopische Daten wie (4*R*,5*S*)-**5**, Versuch **32**.

13.2.6 Kapitel 8

Versuch 36: Darstellung von **78**, 3-Hydroxy-2-methyl-5-[2-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiazol-4-yl]-pent-4-enitril

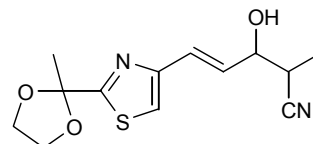
1.22 mL ⁿBuLi 1.6M in Hexan (1.95 mmol, 1.2 eq) werden in 10 mL

abs. THF unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt und 232 μl

Propionitril (3.25 mmol, 2 eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch

wird 60 Minuten bei -78°C gerührt und dann 323.7 mg **68** (1.62

mmol), gelöst in 10 mL *abs.* THF, zugegeben. Nach 60 Minuten Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung in 15 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung gequencht. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel PE:E 15:85). Man erhält 430 mg eines farblosen Öls (1.53 mmol, 95%). Das *anti/syn*-Diastereomerenverhältnis beträgt laut NMR 1.8 : 1.



Spektroskopische Daten des Diastereomerengemischs

R_f : 0.3 (PE:E 15:85).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 211 nm (4.9), 246 nm (5.0).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 757 (w), 879 (m), 950 (m), 972 (m), 1029 (s), 1060 (m), 1116 (w), 1198 (s), 1373 (w), 1457 (w), 1501 (w), 2242 (w), 2891 (m), 2990 (m), 3456 (m).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 4- CH_3 , *anti*), 1.34 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 4- CH_3 , *syn*), 1.82 (s, 6H, 2 x 12- H_3), 2.82 (dq, J = 5.7 Hz, 7.2 Hz, 1H, H4, *anti*), 2.9 (dq, J = 5.3 Hz, 7.2 Hz, 1H, H4, *syn*), 4.06 (m, 8H, 2 x 13- CH_2 , 2 x 13'- CH_2), 4.34 (m, 1H, H5, *syn*), 4.40 (m, 1H, H5, *anti*), 6.58 (dd, J = 15.5 Hz, 6.2 Hz, 1H, H6, *syn*), 6.59 (dd, J = 15.5 Hz, 6.3 Hz, 1H, H6, *anti*), 6.70 (dd, J = 0.8 Hz, 15.5 Hz, 1H, H7, *syn*), 6.72 (dd, J = 0.9 Hz, 15.5 Hz, 1H, H7, *anti*) 7.09 (s, 1H, H9, *syn*), 7.10 (s, 1H, H9, *anti*).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 13.5 (4- CH_3 , *anti*), 14.4 (4- CH_3 , *syn*), 25.4 (2 x C12), 32.7 (C4, *anti*), 33.1 (C4, *syn*), 65.5 (2 x C13, 2 x C13'), 72.8 (C5, *anti*), 73.1 (C5, *anti*), 107.1 (2 x C11), 116.9 (C9, *anti*), 117.0 (C9, *syn*), 120.8 (C3, *syn*), 121.0 (C3, *anti*), 126.1 (C7, *syn*), 126.5 (C7, *anti*), 129.8 (C6, *anti*), 130.5 (C6, *syn*), 153.5 (2 x C8), 172.8 (2 x C10).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 281 (28) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 298 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 578 (88) $[2\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 280.34 g/mol

ber. 298.1225, gef. 298.1252 (MS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$)

Versuch 37: Darstellung von **79**, 3-Methoxy-2-methyl-5-[2-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiazol-4-yl]-pent-4-enitril

37.6 mg NaH 60% in Mineralöl (0.94 mmol, 1.3 eq) werden mit *abs.*

Hexan gewaschen und mit 2 mL *abs.* THF versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und 206.2 mg **78** (0.735 mmol), gelöst

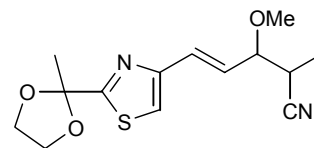
in 10 mL *abs.* THF, zugetropft. Das Eisbad wird entfernt, 60 µl MeI

(0.964 mmol, 1.3 eq) zugegeben und die Reaktionslösung 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Ein DC (E:PE 85:15) zeigt die vollständige Umsetzung des Edukts. Die Reaktion wird mit 10 mL H₂O

gequencht, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das

orange-ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 15:85). Man erhält 162.3 mg (0.55 mmol, 75%) eines farblosen Öls. Das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis beträgt laut ¹H-NMR-Spektroskopie 1.4 : 1.



Spektroskopische Daten des Diastereomerenmischs

R_f: 0.64 (PE:E 15.85).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 210 nm (4.22), 246.4 nm (4.28), 301nm (3.6).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 949 (m), 972 (m), 1029 (s), 1059 (s), 1097 (s), 1197 (s), 1372 (m), 1455 (w), 1501 (m), 1618 (w), 1652 (w), 2209 (w), 2243 (w), 2827 (w), 2890 (m), 2939 (m), 2990 (m), 3102 (w),

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4-CH₃, *syn*), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4-CH₃, *anti*), 1.83 (s, 6H, 2 x 12-H₃), 2.80 (dq, J = 7.1 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4, *anti*), 2.89 (dq, J = 5.7 Hz, 7.2 Hz, 1H, H4, *syn*), 3.35 (s, 3H, 5-OCH₃, *syn*), 3.36 (s, 3H, 5-OCH₃, *anti*), 3.76 (m, 2H, 2xH5), 4.07 (m, 8H, 2x13-H₂, 2x 13'-H₂), 6.37 (dd, J = 15.4 Hz, 7.7 Hz, 1H, H6, *anti*), 6.42 (dd, J = 15.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, H6, *syn*), 6.66 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H7, *syn*), 6.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H7, *anti*), 7.11 (s, 1H, H9, *anti*), 7.13 (s, 1H, H9, *syn*).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 13.8 (4-CH₃, *syn*), 14.3 (4-CH₃, *anti*), 25.2 (C12, *anti*), 25.4 (C12, *syn*), 31.6 (C4, *syn*), 31.8 (C4, *anti*), 57.1 (5-OCH₃, *syn*), 57.2 (5-OCH₃, *anti*), 65.5 (2 x C13, 2 x C13'), 82.0 (C5, *syn*), 82.4 (C5, *anti*), 107.1 (2 x C11), 116.7 (C9, *syn*), 116.8 (C9, *anti*), 120.9 (C3, *syn*), 121.0 (C3, *anti*), 127.1 (C7, *anti*), 127.7 (C7, *syn*), 128.1 (C6, *syn*), 128.4 (C6, *anti*), 153.4 (2 x C8), 172.6 (C10, *syn*), 172.7 (C10, *anti*).

MS (DCI, NH₃): m/z (%): 312 (56) [M+NH₄⁺].

C₁₄H₁₈N₂SO₃, 294.36g/mol

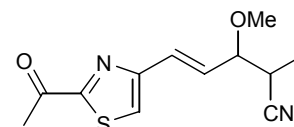
ber. 312.1382, gef. 312.1445 (HRMS, M+H⁺)

Versuch 38: Darstellung von **80**, 3-Methoxy-2-methyl-5-[2-(2-acetyl-thiazol-4-yl)-pent-4-enitril

190.4 mg **79** (0.65 mmol) werden in 2 mL MeOH aufgenommen, 1 mL

1N HCl zugegeben und die Mischung unter Rühren 30 Minuten auf 80°C

erhitzt. Ein DC (PE:E 25:75) zeigt eine vollständige Umsetzung des Edukts. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das MeOH im Vakuum



entfernt und der Rückstand mit 4 mL H₂O verdünnt. Die Lösung wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:E 25:75). Man erhält 158.6 mg (0.633 mmol, 97%) des Produkts als farbloses Öl. Das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis beträgt laut ¹H-NMR-Spektroskopie 1.4 : 1.

R_f: 0.66 (PE:E 25:75).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 233 nm (4.2), 301 nm (3.8).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 597 (m), 775 (s), 935 (w), 974 (m), 1056 (w), 1094 (m), 1194 (w), 1274 (m), 1359 (m), 1450 (m), 1485 (w), 1688 (s), 2209 (w), 2243 (w), 2828 (w), 2941 (w), 2989 (w), 3101 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃, *syn*), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃, *anti*), 2.72 (s, 3H, 12-H₃, *anti*), 2.73 (s, 3H, 12-H₃, *syn*), 2.86 (dq, *J* = 6.7 Hz, 6.9 Hz, 1H, H4, *anti*), 2.94 (dq, *J* = 6.0 Hz, 6.9 Hz, 1H, H4, *syn*), 3.39, 3.40 (s, 6H, 2x5-OCH₃), 3.82 (m, 2H, 2xH5), 6.50 (dd, *J* = 15.8 Hz, 7.6 Hz, 1H, H6, *anti*), 6.54 (dd, *J* = 15.8 Hz, 7.6 Hz, 1H, H6, *syn*), 6.73 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H7, *anti*), 6.74 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H7, *syn*), 7.46 (s, 1H, H9, *anti*), 7.48 (s, 1H, H9, *syn*).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.2, 14.2 (4-CH₃), 26.1 (C12), 31.6, 31.7 (C4), 57.3, 57.4 (5-OCH₃), 82.0 (C5), 120.7, 120.8 (C9), 123.1 (C3), 127.4, 127.7 (C7), 129.1, 129.5 (C6), 154.3 (C8), 167.0 (C10), 191.8, 191.8 (C11).

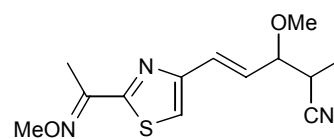
MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 268 (100) [M+NH₄⁺].

C₁₂H₁₄N₂O₂S, 250.32 g/mol

ber. 268.1120, gef. 268.1128 (HRMS, M+NH₄⁺)

Versuch 39: Darstellung von **81**, 3-Methoxy-2-methyl-5-[2-(1-methoxyiminoethyl)-thiazol-4-yl]-pent-4-enitril

46.8 mg **80** (0.187 mmol) werden in 1.5 mL *abs.* Ethanol gelöst, 20.3 mg O-Methylhydroxylaminhydrochlorid (0.243 mmol, 1.3 eq) und 53 µl Pyridin (0.65 mmol, 3.5 eq) zugegeben und die Reaktionslösung 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC



(PE:E 25:75) zeigt die vollständige Umsetzung des Edukts. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 5 mL Ether und 2 mL 1N HCl versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 1N HCl gewaschen, dann mit *ges.* NaHCO₃-Lösung und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Man erhält 50.8 mg (0.182 mmol, 97%) des Produkts als spektroskopisch einheitliches, farbloses Öl.

R_f: 0.87 (PE:E 25:75).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 241 nm (4.4), 306 nm (4.1).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 562 (w), 757 (w), 898 (m), 973 (m), 992 (w), 1048 (s), 1069 (s), 1095 (m), 1192 (w), 1305 (w), 1376 (w), 1461 (w), 1487 (w), 1623 (w), 1688 (w), 2209 (w), 2243 (w), 2824 (w), 2938 (m), 2984 (w), 3101 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.34 (m, 2x3H, 4- CH_3), 2.35 (m, 3H, 12- H_3 , E), 2.47 (m, 3H, 12- H_3 , Z), 2.88 (m, 2x1H, H4), 3.38 (m, 2x3H, 5- OCH_3), 3.79 (m, 2x1H, H5), 4.01 (s, 3H, NOCH_3 , E), 4.09 (s, 3H, NOCH_3 , Z), 6.43 (m, 2x1H, H6), 6.74 (m, 2x1H, H7), 7.09, 7.10 (2s, 1H, H9, E), 7.37, 7.40 (2s, 1H, H9, Z).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 11.9 (C12, E), 13.9, 14.3 (2 x 4- CH_3), 18.8 (C12, Z), 31.6, 31.8 (2 x C4), 57.2, 57.3 (5- OCH_3), 62.5 (NOCH_3 , Z), 62.8 (NOCH_3 , E), 82.1, 82.4 (2 x C5), 117.5 (C9, E), 120.3 (C9, Z), 127.3, 127.5 (C3), 127.9 (2 x C7), 128.5 (2 x C6), 147.9 (C11, Z), 151.3, 152.5 (2 x C8), 155.3 (2 x C10), 165.2 (C11, E).

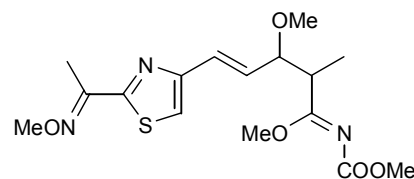
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 280 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 297 (88) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SO}_2$, 279.36 g/mol

ber. 297.1385, gef. 297.1423 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Versuch 40: Darstellung von **26**, 2-Aza-10-(1-methoxyiminoethyl)-melithiazol C

42.2 mg **81** (0.15 mmol) werden in 1 mL *abs.* MeOH gelöst, auf 0°C gekühlt und 2 Minuten ein trockener HCl-Gas-Strom eingeleitet. Die Probe wird zwei Stunden bei 4°C gerührt; ein DC (PE:E 25:75) zeigt die vollständige Umsetzung des Edukts. Das Lösungsmittel wird vorsichtig im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 500 μL Dichlormethan und 500 μL 1N



NaOH versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel mit Vakuum entfernt und der Rückstand in 500 μL *abs.* Hexan gelöst. Nach Zugabe von 23 μL Collidin (0.18 mmol, 1.3 eq) und 15 μL Methylchlorformiat (0.2 mmol, 1.5 eq) wird die Reaktionslösung 60 Minuten auf 70°C erhitzt, über Celite filtriert, mit *abs.* Ether gespült und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über PSC (PE:E 50:50 + 3% Et_3N) getrennt. Man erhält 18.2 mg reinen *anti/E*-**26** sowie 14.5 mg eines Stereoisomerengemischs. Insgesamt beträgt die Ausbeute 32.7 mg (0.088 mmol, 59%).

R_f : 0.57 (PE:E 50:50 + 3% Et_3N).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 240 nm (4.4), 310 nm (3.7).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 799 (w), 897 (m), 933 (w), 970 (m), 1045 (s), 1066 (s), 1125 (w), 1181 (m), 1249 (s), 1305 (w), 1368 (w), 1440 (m), 1459 (m), 1495 (w), 1674 (s), 1720 (s), 2822 (w), 2941 (m), 2978 (m), 3104 (w).

(E)-anti-26

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.33 (s, 12- H_3), 2.96 (dq, J = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 1H, H4), 3.31 (s, 3H, 5- OCH_3), 3.69 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.76 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.76 (m, 1H, H5), 4.01 (s, 3H, NOCH_3), 6.31 (dd, J = 15.8 Hz, 8.1 Hz, 1H, H6), 6.57 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H7), 7.10 (s, 1H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 11.9 (C12), 14.1 (4- CH_3), 43.5 (C4), 53.4 (1- OCH_3), 54.4 (3- OCH_3), 57.0 (5- OCH_3), 62.7 (NOCH_3), 83.4 (C5), 116.4 (C9), 126.6 (C7), 130.2 (C6), 151.8 (C8), 153.3 (C10), 164.8 (C11), 169.7 (C1), 182.8 (C3).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 370 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

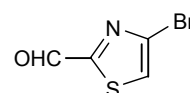
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 369.44 g/mol

ber. 370.1437, gef. 370.1442 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$).

13.2.7 Kapitel 9

Versuch 41: Darstellung von **83**, 4-Bromthiazol-2-carbaldehyd

0.977 g **5** (4.12 mmol) werden in 15 mL *abs.* Ether unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt und 3.1 mL $n\text{BuLi}$ 1.6M in Hexan (4.94 mmol, 1.2 eq) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei -78°C gerührt, dann 0.64 mL *abs.* DMF (8.24 mmol, 2 eq) zugegeben und weitere 30 Minuten bei -78°C gerührt. Die Lösung wird über zwei Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit *ges.* NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE:E 9:1). Man erhält 0.493 g (2.57 mmol, 62%) eines leicht gelben Öls, das im Kühlschrank auskristallisiert.



Schmelzpunkt: $64 - 66^\circ\text{C}$

R_f : 0.67 (MTBE:PE 60:40).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (3.6), 253 nm (3.6), 304 nm (1.4).

IR (KBr) : 876 (w), 948 (w), 972 (w), 1026 (w), 1056 (w), 1113 (m), 1196 (w), 1376 (w), 1462 (m), 1625 (w), 1677 (m), 2854 (m), 2924 (s), 2954 (m).

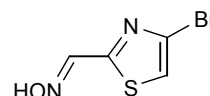
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H5), 9.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 124.9 (C5), 128.6 (C4), 165.8 (C2), 182.5 (C6).

$\text{C}_4\text{H}_2\text{BrNOS}$, 192.04 g/mol

Versuch 42: Darstellung von **84**, 4-Bromthiazol-2-carbaldehydoxim

210.8 mg **83** (1.1 mmol) werden in 5 mL *abs.* Methanol gelöst und unter Rühren 100 mg Hydroxylaminhydrochlorid (1.44 mmol, 1.3 eq) sowie 292 μL Pyridin (3.6 mmol, 3.2 eq) zugegeben. Die homogene Lösung wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine DC-Kontrolle (DCM:MeOH 95:5) die vollständige Umsetzung des Edukts zeigt. Das Methanol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die organische Phase nacheinander jeweils zweimal mit Wasser, 1M HCl und *ges.* NaCl-Lösung gewa-



schen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 215 mg eines farblosen Feststoffs (1.04 mmol, 95%), spektroskopisch einheitlich ist. Das *E/Z*-Verhältnis beträgt 1.5/1.

Schmelzpunkt: 188°C

R_f : 0.68 (Z), 0.55 (E) (DCM:MeOH 95:5).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 232 (3.8), 234 (3.8), 294 nm (4.0).

IR (KBr) : 744 (s), 802 (w), 843 (m), 873 (w), 896 (s), 951 (m), 1019 (m), 1083 (w), 1229 (s), 1257 (w), 1272 (m), 1295 (w), 1420 (w), 1461 (s), 2830 (s), 2999 (s), 3109 (s), 3130 (s),

^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ = 7.54 (s, 1H, H5, Z), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H5, E), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H6, E), 8.23 (s, 1H, H6, Z).

^{13}C -NMR (CD_3OD , 75.5 MHz): δ = 119.4 (C5, E), 123.1 (C5, Z), 126.3 (C4, E), 127.2 (C4, Z), 140.5 (C6, E), 144.0 (C6, Z), 157.2 (C2, E+Z).

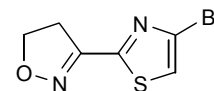
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 208 (84) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

$\text{C}_4\text{H}_3\text{BrN}_2\text{OS}$, 207.04 g/mol

Versuch 43: Darstellung von **86**, 3-(4-Brom-thiazol-2-yl)-isoxazolin

818.7 mg **84** (3.95 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL *abs.*

DMF gelöst und auf 12°C gekühlt. 580.2 mg *N*-Chlorsuccinimid (4.35 mmol, 1.1 eq) werden in 5 mL *abs.* DMF gelöst und langsam zugetropft. Es wird etwas



HCl-Gas eingeleitet, 10 Minuten bei 12°C gerührt und dann das Kühlbad entfernt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 60 mL Wasser gequenchet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 854.1 mg der Zwischenstufe Hydroxamsäurechlorid (ca. 3.54 mmol, 90%) als gelben Feststoff.

Das Hydroxamsäurechlorid wird in 20 mL *abs.* Ether aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylen gesättigt und mit einem Ethylen-gefüllten Ballon versehen. 518 μL *abs.* Triethylamin (3.73 mmol, 1.05 eq bezogen auf das Hydroxamsäurechlorid) werden in 30 mL *abs.* Ether aufgenommen und bei 0°C über einen Zeitraum von sechs Stunden zum Hydroxamsäurechlorid getropft. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Isoxazol als spektroskopisch einheitlichen, hellgelben Feststoff. Die Ausbeute beträgt 713 mg (3.06 mmol, 77 % über zwei Stufen).

Schmelzpunkt: 115 °C

R_f : 0.22 (PE:EE 95:5).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 210 nm (4.0), 305 nm (4.0).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 776 (m), 783 (w), 822 (w), 846 (s), 876 (s), 931 (s), 982 (s), 1096 (m), 1259 (m), 1424 (s), 1472 (s), 1583 (w), 1686 (w), 2852 (w), 2925 (w), 2955 (w), 3074 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 3.48 (t, J = 10.4 Hz, 2H, 7- H_2), 4.57 (t, J = 10.4 Hz, 2H, 8- H_2), 7.29 (s, 1H, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 34.5 (C7), 70.9 (C8), 119.1 (C5), 126.0 (C4), 153.6 (C2), 158.5 (C6).

DCI MS (120 eV, NH_3): m/z (%): 250 (98), 252 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

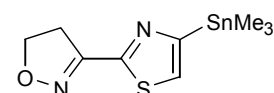
$\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_2\text{OS}$, 233.08 g/mol

ber. 249.9650, gef. 249.9635 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$)

Versuch 44: Darstellung von **87**, 3-(4-Trimethylstannyl-thiazol-2-yl)-isoxazolin

126.2 mg **86** (0.541 mmol) werden in 5 mL *abs.* Toluol gelöst, mit 354.4

mg Hexamethyldizinn (1.08 mmol, 2 eq) und 62 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.054 mmol, 0.1 eq) versetzt und die Reaktionslösung mit Stickstoff entgast. Die Reaktionslösung wird zwei Stunden auf



100°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung mit 20 mL Petrolether 40/60 verdünnt.

Nach Zugabe von 10 mL *ges.* KF-Lösung wird 30 Minuten gerührt und über Celite abfiltriert. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase des Filtrats dreimal mit Petrolether 40/60 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit *ges.* NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 8:2). Man erhält 131.8 mg **87** (0.416 mmol, 77%) als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt: 48 °C

R_f : 0.38 (PE:EE 80:20).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 213 nm (3.9), 299 nm (3.9).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 521 (w), 538 (s), 749 (m), 762 (m), 782 (s), 841 (s), 874 (m), 906 (s), 926 (m), 973 (m), 1074 (w), 1084 (w), 1162 (w), 1185 (w), 1235 (m), 1340 (m), 1393 (w), 1435 (m), 1454 (m), 1471 (w), 1584 (w), 2850 (w), 2889 (w), 2914 (m), 2967 (m), 2978 (w), 3089 (w).

Anmerkung: Die Sn-H-Kopplungen sind nicht berücksichtigt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.37 (s, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$), 3.54 (t, J = 10.4 Hz, 2H, 7- H_2), 4.53 (t, J = 10.3 Hz, 2H, 8- H_2), 7.42 (s, 1H, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = -8.1 ($\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$), 29.7 (C7), 35.5 (C8), 127.5 (C5), 154.7 (C4), 158.0 (C2), 161.3 (C6).

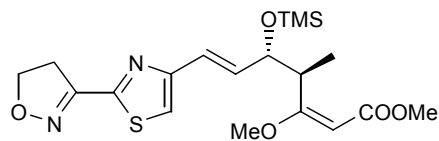
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 315 (34), 317 (66), 319 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$].

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SSn}$, 316.97 g/mol

ber. 318.9926, gef. 318.9957 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$).

Versuch 45: Darstellung von (4*R*,5*S*)-**88**, (4*R*,5*S*)-10-(Isoxazolin-3-yl)-5-desmethoxy-5-trimethylsilyloxy-melithiazol C

81.9 mg (4*R*,5*S*)-**57** (0.206 mmol) werden in 3 mL *abs.* Toluol aufgenommen, 130.31 mg **87** (0.411 mmol, 2 eq) und 24 mg Pd(PPh₃)₄ (0.041 mmol, 0.1 eq) zugegeben, die Lösung mit Stickstoff entgast und zwei Stunden auf 100°C



erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 1.5 mL *ges.* NaHCO₃-Lösung sowie 1.5 mL *ges.* NaCl-Lösung versetzt. Nach Durchmischung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 38.4 mg (0.091 mmol, 44%) (4*R*,5*S*)-**88** als gelbes Öl erhalten. Das Produkt ist zu 5% mit (4*R*,5*R*)-Epimer verunreinigt.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 242 nm (4.4), 318 (3.7).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 690 (w), 750 (m), 840 (s), 887 (m), 929 (w), 1007 (w), 1041 (m), 1083 (m), 1147 (s), 1193 (w), 1251 (m), 1382 (m), 1438 (m), 1455 (w), 1494 (w), 1621 (s), 1710 (s), 2834 (w), 2894 (w), 2955 (m), 3104 (w).

α_D^{20} = +104° (c = 0.82, Dichlormethan)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.09 (s, 9H, (Si(CH₃)₃), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4-CH₃), 3.5 (t, J = 10.4 Hz, 2H, 12-H₂), 3.59 (s, 3-OCH₃), 3.64 (s, 1-OCH₃), 4.02 (dq, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H, H4), 4.4 (dd, J = 6.8 Hz, 4.3 Hz, 1H, H5), 4.54 (t, J = 10.3 Hz, 2H, 13-H₂), 4.95 (s, 1H, H2), 6.53 (m, 2H, H6, H7), 7.08 (s, 1H, H9).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 0.3 (Si(CH₃)₃), 13.3 (4-CH₃), 35.2 (C12), 41.5 (C4), 50.8 (3-OCH₃), 55.5 (1-OCH₃), 70.4 (C13), 75.3 (C5), 90.8 (C2), 116.0 (C9), 122.1 (C7), 135.5 (C6), 154.6 (C8), 154.8 (C10), 156.9 (C11), 167.8 (C1), 177.4 (C3).

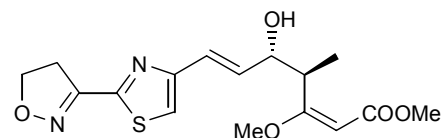
MS (DCI, NH₃): m/z (%): 425 (22) [M+H⁺], 442 (100) [M+NH₄⁺].

C₁₉H₂₈N₂O₅SSi, 424.58 g/mol

ber. 425.1566, gef. 425.1585 (HRMS, M+H⁺).

Versuch 46: Darstellung von (4*R*,5*S*)-**89**, (4*R*,5*S*)-10-(Isoxazolin-3-yl)-5-desmethoxy-5-hydroxy-melithiazol C

38.1 mg (4*R*,5*S*)-**88** (0.09 mmol) werden in 2 mL THF gelöst und unter Rühren auf 0°C gekühlt. 400 μ l 1N HCl werden zugegeben und die Reaktionslösung bei 0°C gerührt. Nach 10 Minuten zeigt ein DC (DCM:MeOH 95:5) die vollständige Ab-



spaltung der TMS-Gruppe. Die Lösung wird mit 1 mL *ges.* NaHCO₃-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über PSC

(PE:E 3:7) gereinigt. Man erhält 28 mg (0.08 mmol, 89%) **89** als gelbes Öl. Das Produkt ist zu 5% mit dem (4*R*,5*R*)-Epimer verunreinigt.

R_f : 0.55 (PE:EE 3:7).

UV (Methanol): λ_{\max} ($\lg \varepsilon$) = 245 nm (4.4), 319 nm (3.7).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 743 (w), 825 (m), 838 (m), 887 (w), 928 (m), 968 (w), 990 (w), 1077 (w), 1147 (s), 1195 (m), 1272 (w), 1382 (m), 1437 (m), 145 (w), 1494 (m), 1620 (s), 1708 (s), 2835 (w), 2889 (m), 2945 (m), 2973 (m), 3101 (m), 3450 (m).

α_D^{20} = +138° (c = 0.96, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.14 (d, J = 7.4 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H, 5-OH), 3.5 (t, J = 10.5 Hz, 2H, 12- CH_2), 3.64 (s, 3-OCH₃), 3.68 (s, 1-OCH₃), 4.16 (dq, J = 4.4 Hz, 7.1 Hz, 1H, H4), 4.5 (m, 1H, H5), 4.54 (t, J = 10.3 Hz, 2H, 13- CH_2), 5.08 (s, 1H, H2), 6.56 (dd, J = 15.5 Hz, 5.1 Hz, 1H, H6), 6.65 (dd, J = 15.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, H7), 7.1 (s, 1H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 12.3 (4- CH_3), 35.2 (C-12), 40.3 (C-4), 51.2 (3-OCH₃), 55.7 (1-OCH₃), 70.4 (C-13), 74.6 (C-5), 91.6 (C-2), 116.5 (C-9), 122.8 (C-7), 133.4 (C-6), 154.6 (C-8), 154.6 (C-10), 157.0 (C-11), 168.8 (C-1), 176.9 (C-3).

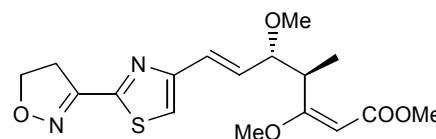
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 353 (48) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 370 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 352.4 g/mol

ber. 370.1437, gef. 370.1465 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Versuch 47: Darstellung von (4*R*,5*S*)-**90**, (4*R*,5*S*)-10-(Isoxazolin-3-yl)-melithiazol C

16 mg (4*R*,5*S*)-**89** (0.045 mmol) werden in 200 μl Ether aufgenommen, 200 μl Mel und 100 mg Ag_2O zugegeben und die Reaktionslösung bei Lichtausschluß 2 Tage gerührt. Es wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rückstands erfolgt über PSC (Laufmittel PE:EE 7:3). Es wird 8.2 mg Produkt erhalten (0.022 mmol, 49%). Zusätzlich wird 2.4 mg (0.007 mmol, 16% %) Edukt erhalten sowie 3 mg (0.009 mmol, 20%, F = 320.3) des cyclisierten Lactons. Das Produkt ist 9% mit dem (4*R*,5*R*)-Epimer verunreinigt.



R_f : 0.75 (PE:EE 3:7).

UV (Methanol): λ_{\max} ($\lg \varepsilon$) = 243 nm (4.6), 317 nm (4.0).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 740 (w), 826 (m), 838 (m), 888 (m), 928 (m), 970 (m), 1005 (w), 1048 (w), 1092 (m), 1147 (s), 1194 (m), 1264 (w), 1383 (m), 1437 (m), 1455 (m), 1495 (w), 1623 (s), 1709 (s), 2821 (w), 2940 (m), 2978 (m), 3102 (w).

α_D^{20} = +124° (c = 0.82, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4- CH_3), 3.31 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.5 (t, J = 10.5 Hz, 2H, 12- CH_2), 3.59 (s, 3-OCH₃), 3.65 (s, 1-OCH₃), 3.8 (dd, J = 7.4 Hz, 7.5 Hz, 1H, H5), 4.15 (dd, J = 7.0 Hz, 7.4 Hz, 1H, H4), 4.54 (t, J = 10.4 Hz, 2H, 13- CH_2), 4.95 (s, 1H, H2), 6.39 (dd, J = 15.6 Hz, 7.5 Hz, 1H, H6), 6.54 (dd, J = 15.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, H7), 7.1 (s, 1H, H9).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 14.0 (4- CH_3), 35.2 (C12), 39.8 (C4), 50.9 (3- OCH_3), 55.6 (1- OCH_3), 57.1 (5- OCH_3), 70.5 (C13), 84.3 (C5), 91.1 (C2), 116.4 (C9), 124.8 (C7), 132.5 (C6), 154.4 (C8), 154.5 (C10), 157.1 (C11), 167.8 (C1), 176.7 (C3).

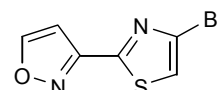
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 367 (18) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 384 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 366.43 g/mol

ber. 384.1593, gef. 384.1632 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$)

Versuch 48: Darstellung von **91**, 3-(4-Brom-thiazol-2-yl)-isoxazol

22.6 mg **86** (0.097 mmol) werden in 5 mL *abs.* Benzol gelöst, 200 mg MnO_2 zugegeben und die Reaktionsmischung eine Woche auf 85°C erhitzt. Eine DC-Kontrolle (PE:EE 80:20) zeigt eine nahezu vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, über Celite filtriert und der Filterkuchen mit Dichlormethan nachgewaschen. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand über PSC (PE:EE 80:20) gereinigt. Man erhält 20.9 mg Produkt (0.09 mmol, 93%) als gelben Feststoff.



Schmelzpunkt: $163 - 164^\circ\text{C}$

R_f : 0.66 (PE:EE 80:20).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 204 nm (4.2), 226 nm (3.8), 288 nm (3.9).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 536 (w), 590 (w), 755 (m), 782 (s), 829 (m), 877 (m), 900 (w), 919 (w), 943 (s), 1026 (w), 1066 (m), 1091 (m), 1117 (s), 1176 (w), 1253 (m), 1293 (m), 1382 (w), 1416 (m), 1440 (s), 1502 (m), 1558 (m), 2928 (w), 3105 (m), 3118 (w), 3106 (m).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H7), 7.35 (s, 1H, H5), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H8).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 103.1 (C7), 119.0 (C5), 126.5 (C4), 157.0 (C2), 157.3 (C6), 159.8 (C8).

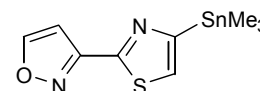
MS (DCI, NH_3): m/z (%): 248 (90), 250 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

$\text{C}_6\text{H}_3\text{BrN}_2\text{OS}$, 231.07 g/mol

ber. 249.9473, gef. 249.9502 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Versuch 49: Darstellung von **92**, 3-(4-Trimethylstannyl-thiazol-2-yl)-isoxazol

43 mg (0.19 mmol) **91** werden in 1 mL *abs.* Toluol gelöst, 120 mg (0.37 mmol, 1.9 eq) Hexamethyldizinn und 21.5 mg (18.8 μmol , 0.1 eq) (Tetrakis-triphenylphosphin)palladium zugegeben, das Reaktionsgemisch mit Stickstoff entgast und zwei Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 1 mL Petrolether 40/60 verdünnt. Nach Zugabe von 1 mL *ges.* KF-Lösung wird 30 Minuten gerührt, über Celite abfiltriert, die Phasen des Filtrats getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Petrolether 40/60 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit *ges.* NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



Der Rückstand wird auf PSC gereinigt (PE:EE 9:1). Man erhält 33.9 mg **92** (0.11 mmol, 58 %) als farbloses Öl.

R_f : 0.54 (PE:EE 9:1)

UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 nm (4.1), 281 nm (3.9).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 514 (s), 533 (m), 781 (s), 873 (m), 896 (m), 915 (w), 935 (m), 1023 (w), 1064 (m), 1116 (m), 1221 (w), 1282 (w), 1377 (w), 1417 (m), 1499 (w), 1417 (m), 1559 (m), 2914 (w), 2985 (w), 3101 (w), 3153 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.39 (s, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H7), 7.48 (s, 1H, H5), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = -8.8 ($\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$), 103.3 (C7), 127.4 (C5), 156.6 (C6), 158.0 (C2), 159.0 (C8), 161.4 (C4).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 313 (40), 315 (74), 317 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$].

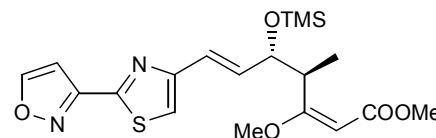
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OSSn}$, 314.98 g/mol

Versuch 50: Darstellung von (4*R*,5*S*)-**93**, (4*R*,5*S*)-10-(Isoxazol-3-yl)-5-desmethoxy-5-trimethylsilanyl-oxy-melithiazol C

20.4 mg (4*R*,5*S*)-**57** (50 μmol) und 33.9 mg (100 μmol) **92**

werden in 400 μl Toluol gelöst, 5.7 mg (0.1 eq, 5 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium zugegeben und die Mischung entgast. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 Stunden

unter Rühren auf 100°C erhitzt. Ein DC (PE:EE 85:15) zeigt die vollständige Umsetzung des Iodids (4*R*,5*S*)-**57**. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über PSC (PE:EE 85:15) gereinigt. Man erhält 8.2 mg (20 μmol , 40%) des Produkts als farbloses Öl. Das Produkt ist zu 12 % mit dem (4*R*,5*R*)-Epimer verunreinigt.



R_f : 0.34 (PE:EE 85:15)

UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 230 nm (4.6), 298 nm (4.0).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 787 (m), 827 (w), 884 (m), 906 (w), 936 (w), 971 (w), 1036 (w), 1065 (w), 1116 (m), 1149 (s), 1195 (w), 1281 (m), 1383 (m), 1419 (m), 1438 (w), 1483 (w), 1511 (w), 1564 (m), 1620 (s), 1679 (m), 1708 (s), 1744 (m), 2949 (m), 2982 (w), 3109 (w), 3157 (w), 3445 (m).

α_D^{20} = +52° (c = 0.14, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.14 (d, J = 7 Hz, 3H, 4- CH_3), 3.60 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.64 (s, 3H, 1- OCH_3), 4.04 (dd, J = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H, H5), 4.41 (dq, J = 7 Hz, 4.9 Hz, 1H, H4), 4.96 (s, 1H, H2), 6.59 (m, 2H, H6, H7), 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H12), 7.14 (s, 1H, H9), 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 0.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 13.4 (4- CH_3), 41.6 (C4), 50.8 (1- OCH_3), 55.5 (3- OCH_3), 75.3 (C5), 90.9 (C2), 103.2 (C12), 115.8 (C9), 122.1 (C7), 135.7 (C6), 155.1 (C8), 155.6 (C10), 157.9 (C11), 159.2 (C13), 167.8 (C1), 177.3 (C3).

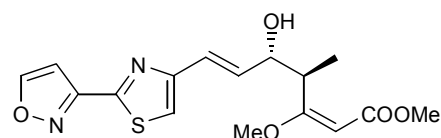
MS (DCI, NH₃): *m/z* (%): 440 (100) [M+NH₄⁺].

C₁₉H₂₆N₂O₅SSi, 422.57 g/mol

ber. 440.1675, gef. 440.1689 (HRMS, M+NH₄⁺).

Versuch 51: Darstellung von (4*R*,5*S*)-**94**, (4*R*,5*S*)-10-(Isoxazol-3-yl)-5-desmethoxy-5-hydroxymelithiazol C

8 mg (4*R*,5*S*)-**93** (18.9 μmol) werden in 300 μl THF gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 50 μl 1N HCl versetzt. Nach 10 Minuten wird mit 1 mL ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und die Mischung dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über PSC (DCM:MeOH 96:4) gereinigt. Man erhält 6.0 mg (17.1 μmol, 90%) des Alkohols (4*R*,5*S*)-**94** als farbloses Öl. Das Produkt ist zu 13 % mit dem (4*R*,5*R*)-Epimer verunreinigt.



R_f: 0.55 (PE:EE 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, MHz): δ = 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.94 (bs, 1H, 5-OH), 3.65 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.69 (s, 3H, 1-OCH₃), 4.17 (dq, *J* = 4.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, H₄), 4.52 (m, 1H, H₅), 5.09 (s, 1H, H₂), 6.69 (dd, *J* = 15.9 Hz, 9.1 Hz, 1H, H₆), 6.70 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₇), 6.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁₂), 7.15 (s, 1H, H₉), 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, MHz): δ = 12.4 (4-CH₃), 40.4 (C₄), 51.2 (1-OCH₃), 55.7 (3-OCH₃), 74.7 (C₅), 91.7 (C₂), 103.2 (C₁₂), 116.3 (C₉), 122.8 (C₇), 133.7 (C₆), 154.9 (C₈), 155.7 (C₁₀), 157.9 (C₁₁), 159.3 (C₁₃), 168.7 (C₁), 176.8 (C₃).

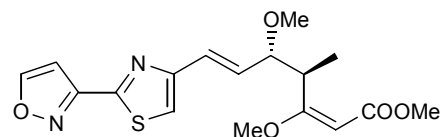
MS (DCI, NH₃): 468 (M+NH₄⁺).

C₁₆H₁₈N₂O₅S, 350.39 g/mol

ber. 368.1280, gef. 368.1305 (HRMS, M+NH₄⁺).

Versuch 52: Darstellung von (4*R*,5*S*)-**95**, (4*R*,5*S*)-10-(Isoxazol-3-yl)-melithiazol C

6 mg (4*R*,5*S*)-**94** (17.1 μmol) werden mit 400 μl Ether und 400 μl MeI sowie 100 mg Ag₂O versetzt und 48 h unter Lichtausschluß gerührt. Die Mischung wird über Celite filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über PSC (PE:EE 1:1) gereinigt. Man erhält 2.7 mg (7.4 μmol, 43% Ausbeute) des Produkts (4*R*,5*S*)-**95** als farbloses Öl. Zusätzlich werden 1.6 mg Edukt (4*R*,5*S*)-**94** (3.8 μmol, 22 %) und 0.3 mg Lacton (MW = 318.34, 0.94 μmol, 6%). Das Produkt ist zu 14% mit dem (4*R*,5*R*)-Epimer verunreinigt.



R_f: 0.84 (PE:EE 1:1)

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 229 nm (4.6), 304 nm (3.8).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 785 (m), 827 (w), 883 (m), 906 (w), 924 (m), 969 (m), 987 (w), 1091 (m), 1125 (m), 1148 (s), 1194 (m), 1265 (m), 1383 (m), 1419 (m), 1511 (m), 1564 (m), 1623 (s), 1709 (s), 1747 (w), 2823 (w), 2937 (m), 2979 (m), 3110 (m).

$\alpha_D^{20} = +90^\circ$ ($c = 0.2$, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.2 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4- CH_3), 3.33 (2, 3H, 5- OCH_3), 3.60 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.65 (s, 3H, 1- OCH_3), 3.82 (m, 1H, H5), 4.17 (dq, $J = 7.6$ Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 4.96 (s, 1H, H2), 6.45 (dd, $J = 15.8$ Hz, 7.3 Hz, 1H, H6), 6.59 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H7), 6.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H12), 7.15 (s, 1H, H9), 8.48 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 14.0 (4- CH_3), 39.9 (C4), 50.8 (1- OCH_3), 55.6 (3- OCH_3), 7.1 (5- OCH_3), 84.3 (C5), 91.2 (C2), 103.2 (C12), 116.2 (C9), 124.8 (C7), 132.7 (C6), 154.8 (C8), 155.8 (C10), 157.8 (C11), 159.3 (C13), 167.8 (C1), 176.7 (C3).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 365 (4) [$\text{M}+\text{H}^+$], 382 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 364.42 g/mol

ber. 382.1437, gef. 382.1426 (HRMS, $\text{M}+\text{NH}_4^+$).

13.2.8 Kapitel 10

Versuch 53: Darstellung von **96**, 5-Hydroxy-3-methoxy-4-methyl-hept-2-en-6-insäuremethylester

1.06 g (\pm)-**46** (6.16 mmol) werden in 50 mL *abs.* Dichlormethan vorgelegt

und unter Stickstoff mit 3.1 g DESS-MARTIN-Reagenz (7.4 mmol, 1.2 eq)

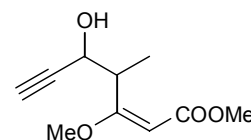
versetzt. Nach 30 Minuten zeigt die DC-Kontrolle (Dichlormethan:Aceton

98:2) eine vollständige Umsetzung des Edukts. Die milchige Reaktionslö-

sung wird zur Aufarbeitung mit einer Lösung aus 9.6 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in

40 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung versetzt. Nach 20 Minuten werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der rohe Aldehyd **47** wird in 50 mL *abs.* THF unter Stickstoff auf -78°C gekühlt und 14.6 mL Ethynylmagnesiumbromid 0.5 M in THF (7.4 mmol, 1.2 eq) langsam zugetropft. Nach drei Stunden Rühren bei -78°C wird in der Kälte mit 25 mL 4% iger NH_4Cl -Lösung gequenchet und auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 7:3). Die Ausbeute beträgt 0.525 g (2.67 mmol, 44%). Das *syn/anti*-Diastereomerenverhältnis beträgt laut $^1\text{H-NMR}$ 1:4.



R_f : 0.26 (PE:EE 7:3).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 236 nm (4.0).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 516 (w), 679 (m), 741 (w), 926 (m), 876 (w), 927 (m), 960 (w), 1029 (m), 1079 (w), 1116 (w), 1149 (s), 1218 (w), 1275 (m), 1305 (w), 1384 (m), 1440 (m), 1457 (w), 1623 (s), 1710 (s), 1225 (w), 2844 (w), 2949 (m), 2979 (m), 3294 (m), 3439 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4- CH_3 , *syn*), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4- CH_3 , *anti*), 2.40 (d, J = 2.6, 1H, H7, *anti*), 4.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H7, *syn*), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 5-OH, *anti*), 3.01 (d, J = 9.0 Hz, 5-OH, *syn*), 3.65 (m, 6H, 2x3-OCH $_3$), 3.68 (m, 6H, 2x1-OCH $_3$), 4.08 (m, 1H, H4, *syn*), 4.14 (dq, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H, H4, *anti*), 4.30 (m, 1H, H5, *syn*), 4.51 (m, 1H, H5, *anti*), 5.09 (s, 1H, H2, *anti*), 5.13 (s, 1H, H2, *syn*).

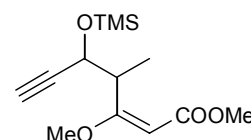
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 13.2 (4- CH_3 , *anti*), 14.5 (4- CH_3 , *syn*), 41.2 (C4, *anti*), 41.7 (C4, *syn*), 51.2 (1-OCH $_3$, *anti*), 51.3 (1-OCH $_3$, *syn*), 55.8 (3-OCH $_3$, *anti*), 55.9 (3-OCH $_3$, *syn*), 65.1 (C5, *syn*), 65.3 (C5, *anti*), 73.3 (C7, *anti*), 73.4 (C7, *syn*), 82.2 (C6, *anti*), 84.0 (C6, *syn*), 91.8 (C2, *anti*), 92.7 (C2, *syn*), 168.6 (C1, *anti*), 169.0 (C1, *syn*), 175.2 (C3, *syn*), 175.6 (C3, *anti*).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 184 (100) [$\text{M}-32+\text{NH}_4^+$], 216 (61) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$, 198.21 g/mol

Versuch 54: Darstellung von **97**, 3-Methoxy-4-methyl-5-trimethylsilanyloxy-hept-2-en-6-insäuremethylester

118.5 mg **96** (0.6 mmol) werden in 3 mL *abs.* Dichlormethan auf 0°C gekühlt und 91 μL 2,6-Lutidin (0.78 mmol, 1.3 eq) zugegeben. Anschließend werden 119 μL TMS-Triflat (0.66 mmol, 1.1 eq) zugetropft. Nach 90 Minuten bei 0°C zeigt das DC (PE:EE 9:1) die vollständige Umsetzung des Edukts.



Die Reaktionslösung wird mit 2 mL *ges.* NaHCO_3 -Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 9:1). Die Ausbeute beträgt 121 mg (0.45 mmol, 75 %) eines farblosen Öls. Das *anti/syn*-Diastereomerenverhältnis beträgt laut $^1\text{H-NMR}$ 4:1.

R_f : 0.77 (PE:EE 9:1).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 235 nm (4.0).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 538 (w), 656 (w), 753 (w), 844 (s), 782 (m), 927 (w), 987 (w), 1040 (m), 1087 (s), 1149 (s), 1195 (m), 1218 (w), 1253 (m), 1305 (w), 1383 (m), 1441 (m), 1457 (w), 1629 (s), 1716 (s), 2842 (w), 2903 (w), 2956 (m), 3307 (m).

anti-97: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.15 (s, 9H, 5-OSi(CH $_3$) $_3$), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H7), 3.60 (s, 3H, 3-OCH $_3$), 3.67 (s, 3H, 1-OCH $_3$), 4.11 (dq, J = 7.9 Hz, 7.1 Hz, 1H, H4), 4.40 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1H, H5), 5.01 (s, 1H, H2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 0.07 (5-OSi(CH $_3$) $_3$), 14.0 (4- CH_3), 42.2 (C4), 50.9 (1-OCH $_3$), 55.6 (3-OCH $_3$), 64.7 (C5), 72.5 (C7), 84.1 (C6), 91.3 (C2), 167.6 (C1), 176.1 (C3).

syn-97: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.1 (s, 9H, 5-OSi(CH $_3$) $_3$), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H7), 3.59 (s, 3H, 3-OCH $_3$), 3.66 (s, 3H, 1-OCH $_3$), 4.14 (m, 1H, H4), 4.45 (dd, J = 9.4 Hz, 2.3 Hz, 1H, H5), 5.01 (s, 1H, H2).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 0.07 (5-OSi(CH₃)₃), 14.2 (4-CH₃), 42.0 (C4), 50.9 (1-OCH₃), 55.4 (3-OCH₃), 64.5 (C5), 73.2 (C7), 84.1 (C6), 91.8 (C2), 167.6 (C1), 176.1 (C3).

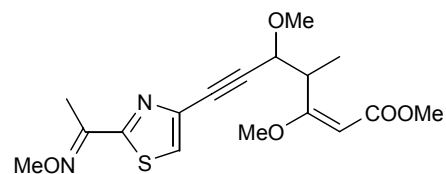
MS (DCI, NH₃): m/z (%): 216 [M - Si(CH₃)₃ + NH₄⁺].

C₁₃H₂₂O₄Si, 270.4 g/mol

Versuch 55: Darstellung von (\pm)-**99**, 6,7-Bisdehydro-10-(1-methoxyiminoethyl)-melithiazol C

100 mg (\pm)-**97** (0.37 mmol, 1.5 eq) werden mit 58.3 mg **35**

(0.25 mmol) in 2.5 mL *abs.* Triethylamin gelöst, 2.4 mg CuI (0.05 eq., 0.0124 mmol) und 8.7 mg Pd(PPh₃)Cl₂ (0.05 eq., 0.0124 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 Minuten im Stickstoffstrom entgast. Die Lösung wird 3 Stunden auf 60°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, über Celite



filtriert, der Filterkuchen mit Ether nachgewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Präparative DC (PE:EE 9:1) ergibt 182 mg eines nicht trennbaren Gemischs aus Produktisomeren und dem Dimerisat des **97**-Edukts. Das Gemisch wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Das Rohgemisch wird in 3 mL THF aufgenommen, auf 0°C gekühlt und 1.5 mL 1 N HCl zugegeben. Nach 10 Minuten zeigt ein DC die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe. Nach Zugabe von 2 mL ges. NaHCO₃-Lösung wird die Lösung dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Präparative DC (PE:EE 7:3) ergibt 108 mg eines nicht trennbaren Gemischs aus entschützten Produktisomeren und dem entschützten Dimerisat des **97**-Edukts. Das Gemisch wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Das Rohgemisch wird in 1.5 mL Ether aufgenommen, 1.5 mL MeI zugefügt und die Reaktionslösung mit 500 mg Ag₂O versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei 40°C im Ultraschallbad erhitzt. Das DC (PE:EE 7:3) zeigt eine fast vollständige Umsetzung. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt, über Celite filtriert, der Filterkuchen mit Ether nachgewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über präparative DC (PE:EE 8:2) gereinigt. Es können 14.7 mg Produkt in drei Fraktionen erhalten werden (0.04 mmol, 16% über 3 Stufen).

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 824 (m), 905 (w), 924 (m), 958 (w), 992 (m), 1049 (m), 1071 (m), 1095 (m), 1147 (s), 1194 (m), 1247 (w), 1301 (w), 1383 (m), 1438 (m), 1459 (m), 1482 (m), 1627 (s), 1712 (s), 2822 (w), 2900 (w), 2939 (m), 2982 (m), 3106 (w).

1.Fraktion (*Z*)-*anti*-**99**, 4.7 mg

R_f: 0.4 (PE:EE 8:2).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 232 nm (4.5), 305 (3.8).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.31 (s, 3H, 12-H₃), 3.46 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.63 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.67 (s, 3H, 1-OCH₃), 4.01 (s, 3H, NOCH₃), 4.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H5), 4.35 (dq, J = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1H, H4), 5.04 (s, 1H, H2), 7.31 (s, 1H, H9).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 11.8 (C12), 14.2 (4- CH_3), 39.8 (C4), 50.9 (1- OCH_3), 55.8 (3- OCH_3), 56.7 (5- OCH_3), 62.8 (NOCH_3), 73.7 (C5), 80.2 (C7), 87.1 (C6), 91.4 (C2), 124.3 (C9), 137.2 (C8), 151.5 (C10), 164.6 (C11), 167.7 (C1), 175.7 (C3).

2.Fraktion (E/Z)-*anti*-**99**, E/Z 1:5.3, 8.1 mg

R_f : 0.35 (PE:EE 8:2).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 233 nm (4.7), 300 (4.0).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4- CH_3 , E), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 4- CH_3 , Z), 2.32 (s, 3H, 12- H_3 , E), 2.44 (s, 3H, 12- H_3 , Z), 3.41 (s, 3H, 5- OCH_3 , E), 3.46 (s, 3H, 5- OCH_3 , Z), 3.63 (s, 6H, 2 x 3- OCH_3), 3.67 (s, 6H, 2 x 1- OCH_3), 4.02 (s, 3H, NOCH_3 , E), 4.09 (s, 3H, NOCH_3 , Z), 4.28 (d, J = 8.1 Hz, 2 x 1H, H5, E+Z), 4.36 (dq, J = 8.2 Hz, 6.6 Hz, 2 x 1H, H4, E+Z), 5.05 (s, 1H, H2, Z), 5.07 (s, 1H, H2, E), 7.39 (s, 1H, H9, E), 7.57 (s, 1H, H9, Z).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 11.8 (C12, E), 14.2 (4- CH_3 , Z), 15.1 (4- CH_3 , E), 18.8 (C12, Z), 39.4 (C4, E), 39.9 (C4, Z), 50.9 (1- OCH_3), 55.8 (3- OCH_3), 56.7 (5- OCH_3), 62.5 (NOCH_3), 73.4 (C5, E), 73.8 (C5, Z), 80.3 (C7), 87.5 (C6), 91.4 (C2, Z), 91.6 (C2, E), 127.0 (C9, Z), 128.0 (C9, E), 136.4 (C8), 147.5 (C11, Z), 154.6 (C10), 164.6 (C11, E), 167.7 (C1), 175.6 (C3, E), 175.7 (C3, Z).

3.Fraktion, (Z)-*syn*-**99**, 1.9 mg

R_f : 0.29 (PE:EE 8:2).

UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 235 nm (4.8), 300 (4.1).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 4- CH_3), 2.46 (s, 3H, 12- H_3), 3.42 (s, 3H, 5- OCH_3), 3.66 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.67 (s, 3H, 1- OCH_3), 4.10 (s, 3H, NOCH_3), 4.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H5), 4.42 (m, 1H, H4), 5.07 (s, 1H, H2), 7.66 (s, 1H, H9).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 15.1 (4- CH_3), 18.8 (C12), 39.4 (C4), 50.9 (1- OCH_3), 55.7 (3- OCH_3), 56.7 (5- OCH_3), 62.6 (NOCH_3), 73.4 (C5), 80.9 (C7), 87.6 (C6), 91.6 (C2), 127.1 (C9), 136.3 (C8), 147.5 (C11), 154.8 (C10), 167.7 (C1), 175.6 (C3).

MS (DCI, NH_3): m/z (%): 367 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 384 (58) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 366.43 g/mol

ber. 367.1328, gef. 367.1367 (HRMS, $\text{M}+\text{H}^+$).

14 Literaturverzeichnis

- ¹ <http://www.botany.hawaii.edu/wong/BOT135/LECT06.HTM>
- ² Stetter, J.; Lieb, F. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1792 - 1812.
- ³ Schwab, W. *Pharm. in unserer Zeit*, **2000**, 29 (2), 107 - 114.
- ⁴ Clough, J.M.; Godfrey, C.R.A. in: *Fungicidal Activity*, Hutson, D.; Miyamoto, J. (ed.), Wiley and Sons, **1998**, Chapter 5, Seite 109 - 148.
- ⁵ Heitefuss, R., "Pflanzenschutz", 3. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, **2000**.
- ⁶ Hauswirth, M., "Alarm im Weinberg", *DIE ZEIT*, **2001**, Nr. 38, S. 40.
- ⁷ Cragg, G.M.; Newman, D.J.; Snader, K.M. *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 52 - 60.
- ⁸ Sauter, H.; Ammermann, E.; Roehl, F. in: *Crop Protection Agents From Nature*, Copping, L.G. (ed.), The Royal Society of Chemistry, **1996**, S. 50 ff.
- ⁹ (a) Gerth, K.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Trowitzsch, W. *J. Antibiot.* **1980**, 33, 1474 - 1479. (b) Trowitzsch, W.; Reifenstahl, G.; Wray, V.; Gerth, K. *J. Antibiot.* **1980**, 33, 1480 - 1490. (c) Trowitzsch, W.; Höfle, G.; Sheldrick, W.S. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3829 - 3832.
- ¹⁰ Anke, T.; Hecht, H.J.; Schramm, G.; Steglich, W. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1112 - 1117.
- ¹¹ Becker, W.F.; von Jagow, G.; Anke, T.; Steglich, W. *FEBS Letters*, **1981**, 132(2), 329 - 333.
- ¹² Sauter, H.; Steglich, W.; Anke, T. *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 1416 - 1438.
- ¹³ BASF Press Release: <http://www.basf.de/en/produkte/gesundheit/pflanzen/press/press2000/-08-16-00.htm>
- ¹⁴ Anke, T.; Steglich, W. in: *Drug Discovery from Nature*, Grabley, S.; Thiericke, R. (ed.), Springer Verlag, Berlin, **1999**, Chapter 18, Seite 320 - 334.
- ¹⁵ Sauter, H.; Ammermann, E.; Benoit, R.; Brand, S.; Gold, R.E.; Grammenos, W.; Köhle, H.; Lorenz, G.; Müller, B.; Röhl, F.; Schirmer, U.; Speakman, J.B.; Wenderoth, B.; Wingert, H. in: *Antifungal Agents: Discovery and Mode of Action*, Dixon, G.K.; Copping, L.G.; Hollomon, D.W. (ed.), Bios Scientific Publishers, SCI, **1995**, Chapter 15, Seite 173 - 191.
- ¹⁶ Bedorf, N.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G., in: *Wissenschaftlicher Ergebnisbericht der GBF*, Braunschweig, **1986**, Seite 14 - 18.
- ¹⁷ Böhlendorf, B.; Herrmann, M.; Hecht, H.-J.; Sasse, F.; Forche, E.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2601 - 2608.
- ¹⁸ Sasse, F.; Böhlendorf, B.; Hermann, M.; Kunze, B.; Forche, E.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.*, **1999**, 52, 721 - 729.
- ¹⁹ Söker, U. *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig, **1997**.
- ²⁰ Söker, U.; Sasse, F.; Kunze, B.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2021 - 2026.
- ²¹ Ojika, M.; Suzuki, Y.; Tsukamoto, A.; Sakagami, Y.; Fudou, R.; Yoshimura, T.; Yamanaka, S. *J. Antibiot.*, **1997**, 51, 275 - 281.
- ²² Suzuki, Y.; Ojika, M.; Fudou, R.; Yamanaka, S. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 11399 - 11404.
- ²³ (a) Fudou, R.; Iizuka, T.; Yamanaka, S. *J. Antibiot.*, **2001**, 54, 149 - 152. (b) Fudou, R.; Iizuka, T.; Sato, S. *J. Antibiot.*, **2001**, 54, 153 - 156.
- ²⁴ Martin, B.J.; Clough, J.M.; Pattenden, G.; Waldron, I.A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5151 - 5154.
- ²⁵ Backhaus, D. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2087 - 2090.

- ²⁶ Söker, U.; Sasse, F.; Kunze, B.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1497 - 1502.
- ²⁷ Söker, U.; Sasse, F.; Höfle, G. *GBF Annual Report 1999/2000*, S. 104.
- ²⁸ Schummer, D.; Höfle, G. *Tetrahedron*, **1995**, 51(41), 11219 - 11222.
- ²⁹ Müller, U.; Ertl, P.; Girardet, M.; Zeun, R.; Fischer, T.; Jacob, C. *Poster 9th International Congress of Pesticide Chemistry*, **1998**, London.
- ³⁰ Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4203 - 4205.
- ³¹ (a) Kato, K.; Ono, M.; Akita, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2295. (b) Roush, W.R.; Blizzard, T.A.; Basha, F.Z. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 2331.
- ³² Sui, M.; Panek, J.S. *Org. Lett.*, **2000**, 3 (16), 2439 - 2442.
- ³³ Williams, D.R. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2000**, 32 (5), 411 - 451.
- ³⁴ Bach, T.; Heuser, S. *Angew. Chem.*, **2001**, 113 (17), 3283 - 3284.
- ³⁵ Rossi, R.; Bellina, F.; Ciucci, D.; Carpita, A.; Fanelli, C. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7595 - 7614.
- ³⁶ Rossi, R.; Carpita, A.; Ribecai, A.; Mannina, L. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2847 - 2856.
- ³⁷ Clough, J.M. *Nat. Prod. Rep.*, **1993**, 10, 565 - 574.
- ³⁸ Uchiro, H.; Nagasawa, K.; Aiba, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4165 - 4168.
- ³⁹ Aiba, Y.; Hasegawa, D.; Marunouchi, T.; Nagasawa, K.; Uchiro, H.; Kobayashi, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2783 - 2786.
- ⁴⁰ Uchiro, H.; Nagasawa, K.; Aiba, Y.; Kotake, T.; Hasegawa, D.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4531 - 4534.
- ⁴¹ Bräse, S.; de Meijere, A. in: *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Diederich, F.; Stang, P.J. (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 99 - 166.
- ⁴² Laue, T.; Plagens, A. in: *Namens- und Schlagwortreaktionen der Organischen Chemie*, Teubner Studienbücher, Stuttgart, **1998**.
- ⁴³ Reynaud, P.; Robba, M.; Moreau, R.C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 1735 - 1738.
- ⁴⁴ (a) Markó, I.E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem.*, **1999**, 111 (21), 3411 - 3413. (b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Markó, I.E. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1799 - 1802.
- ⁴⁵ Swan, G.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 1757 - 1766.
- ⁴⁶ Ung, A.T.; Pyne, S.G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1395 - 1407.
- ⁴⁷ Beletskaya, I.; Cheprakov, A.V. *Chem Rev.*, **2000**, 100, 3009 - 3066.
- ⁴⁸ (a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100 (7), 2226 - 2227. (b) Gemal, A.L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103 (18), 5454 - 5459. (c) Barluenga, J.; Fananás, F.J.; Sanz, R.; Garcíá, F.; Garcíá, N. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4735 - 4736.
- ⁴⁹ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B., *"Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie"*, **1991**, 4. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 104 ff.
- ⁵⁰ Brückner, R., *"Reaktionsmechanismen"*, Spektrum-Verlag, **1996**, S. 280.
- ⁵¹ Ireland, R.E.; Liu, L.; Roper, T.D.; Gleason, J.L. *Tetrahedron*, **1997**, 53 (39), 13257 - 13284.
- ⁵² Meerwein, H. in: *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)*, **1965**, Bd. VI/3, 32 - 33.
- ⁵³ Bouzide, A.; Sauvé, G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(34), 5945 - 5948.
- ⁵⁴ Corey, E.J.; Helal, C.J. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092 - 2118.

- ⁵⁵ Eine Verfälschung der optischen Drehwerte der Endprodukte **38** durch die Reaktionen Methylierung und Schutzgruppenabspaltung kann nicht ganz ausgeschlossen werden.
- ⁵⁶ March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, **1985**, S. 107.
- ⁵⁷ Brown, H.C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P.V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1539 - 1546.
- ⁵⁸ Brown, H.C.; Ganesh Pai, G. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1384 - 1394.
- ⁵⁹ Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6717 - 6725.
- ⁶⁰ (a) Behrens, K.; Fröhlich, R.; Meyer, O.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2397 - 2403. (b) Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 2376 - 2410.
- ⁶¹ (a) Evans, D.A.; Polniaszek, R.P.; DeVries, K.M.; Guinn, D.E.; Mathre, D.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7613 - 7630. (b) de L. Vanderlei, J.M., Coelho, F.; Almeida, W.P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8* (16), 2781 - 2785.
- ⁶² Kiljunen, E.; Kanerva, L.T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8* (8), 1225 - 1234.
- ⁶³ Hausvorschrift U. Söker.
- ⁶⁴ Speicher, A.; Bomm, V.; Eicher, T. *J. Prakt. Chem.*, **1996**, *338*, 588 - 590.
- ⁶⁵ (a) Baumann, M.; Hauer, B.H.; Bornscheuer, U.T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4781 - 4790. (b) Effenberger, F.; Graef, B.W.; Oßwald, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8* (16), 2749 - 2755.
- ⁶⁶ (a) Matsumoto, T., Okabe, T.; Fukui, K. *Chem. Lett.*, **1973**, 773 - 776. (b) Vries, T.R.; Wijnberg, H. NL C 1004346 (1998).
- ⁶⁷ (a) Knölker, H.-J.; Braxmeier, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9407 - 9410. (b) Casadei, M.A.; Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4759 - 4761.
- ⁶⁸ (a) Lützen, A. *Dissertation*, Universität Oldenburg, **1997**. (b) Köll, P.; Lützen, A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6* (1), 43 - 46.
- ⁶⁹ Kovács, J.; Pintér, I. *Carbohydr. Res.*, **1991**, *210*, 155 - 166.
- ⁷⁰ Vergne, C.; Bouillon, J.-P.; Chastanet, J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3095 - 3103.
- ⁷¹ (a) Prashad, M.; Har, D.; Kim, H.-Y.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7067 - 7070. (b) Bravo, P.; Fustero, S.; Guidetti, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8731 - 8735.
- ⁷² Nokami, J.; Furukawa, A.; Okuda, Y.; Hazato, A.; Kurozumi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1005 - 1008.
- ⁷³ Jefferey, T. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1133 - 1136.
- ⁷⁴ (a) Taylor, E.C.; Reiter, L.A. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 528 - 531. (b) Taylor, E.C.; Reiter, L.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 285 - 291.
- ⁷⁵ (a) Smith, A.B., III; Condon, S.M.; McCauley, J.A.; Leazer, J.L. Jr.; Leahy, J.W.; Maleczka, R.E.; J. *Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5407 - 5408. (b) Nicolaou, K.C.; Piscopio, A.D.; Bertinato, P.; Chakrabarty, T.K.; Minowa, N.; Koide, K., *Chem. Eur. J.*, **1995**, *1*, 318 - 333.
- ⁷⁶ (a) Nicolaou, K.C.; King, N.P.; Finlay, M.R.V.; He, Y.; Roschangar, F.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Hepworth, D. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 665 - 697. (b) Nicolaou, K.C.; Hepworth, D.; King, N.P.; Finlay, M.R.V.; Scarpelli, R.; Pereira, M.M.A.; Bollbuck, B.; Bigot, A.; Werschkun, B.; Winssinger, N. *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6* (15), 2783 - 2800.

- ⁷⁷ (a) Jones, T.K.; Denmark, S.E. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66 (8), 2377 - 2386. (b) Miesch, M.; Miesch-Gross, L.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53 (6), 2103 - 2110. (c) Miesch, M.; Miesch-Gross, L.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53 (6), 2111 - 2118.
- ⁷⁸ a) Ren, X.-F.; Konaklieva, M.I.; Turos, E. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4980 - 4981. b) Kametani, T.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5704 - 5714. c) Somers, P.K.; Wandless, T.J.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8045 - 8056. d) Paterson, I.; Wallace, D.J.; Gibson, K.R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (51), 8911 - 8614.
- ⁷⁹ Beebe, T.R.; Adkins, R.L.; Bogardus, C.C.; Champney, B.; Hii, P.S.; Reinking, P.; Shadday, J.; Weatherford III, W.D.; Webb, M.W.; Yates, S.W. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3126 - 3128.
- ⁸⁰ Stamos, D.P.; Taylor, A.G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (48), 8647 - 8650.
- ⁸¹ (a) Nicolaou, K.C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M.R.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7974 - 7991. (b) Nicolaou, K.C.; Hepworth, D.; Finlay, M.R.; King, N.P.; Werschkun, B.; Bigot, A. *Chem. Comm.*, **1999**, 519 - 520.
- ⁸² Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *Synthesis*, **1987**, 998 - 1001.
- ⁸³ a) Marinier, A.; Baettig, K.; Dallaire, C.; Pitteloud, R.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 1609 - 1617. (b) Baettig, K.; Marinier, A.; Pitteloud, R.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28 (44), 5253 - 5254.
- ⁸⁴ Evans, D.A.; Bartoli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127 - 2129.
- ⁸⁵ Gage, J.R.; Evans, D.A. *Organic Synthesis*, **1989**, 68, 83 - 91.
- ⁸⁶ Evans, D.A.; Rieger, D.L.; Jones, T.K.; Kaldor, S.W. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6260 - 6268.
- ⁸⁷ Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3099 - 3111.
- ⁸⁸ Devant, R.M.; Radunz, H.-E. in: *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Auflage, **1995**, Bd. E 21b, 1609 - 1623, 1645 - 1653.
- ⁸⁹ Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.*, **1982**, 13, 89 - 100.
- ⁹⁰ C.H. Heathcock in: *Asymmetric Synthesis*, **1984**, Vol. 3, S. 111 - 206.
- ⁹¹ Trost, B.M.; Ghadiri, M.R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 433 - 442.
- ⁹² Deguin, B.; Roulet, J.-M.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(35), 6197 - 6200.
- ⁹³ (a) Evans, D.A.; Ratz, A.M.; Huff, B.E.; Sheppard, G.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3448 - 3467. (b) Evans, D.A.; Miller, S.J.; Ennis, M.D. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 471 - 485.
- ⁹⁴ Liebscher, J. in: *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Auflage, **1994**, Bd. E 8b, 210 - 216.
- ⁹⁵ March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, **1985**, S. 528.
- ⁹⁶ Zhou, J.J.P.; Zhong, B.; Silverman, R.B. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2261 - 2262.
- ⁹⁷ Xiao, Z.; Timberlake, J.W. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4211 - 4222.
- ⁹⁸ (a) Nordström, K.; Macedo, E.; Moberg, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1604 - 1609. (b) Seebach, D.; Stucky, G.; Pfammatter, E. *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 2377 - 2389.
- ⁹⁹ Koch, T.H.; Sluski, R.J.; Moseley, R.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95 (12), 3957 - 3963.
- ¹⁰⁰ Brückner, R., "Reaktionsmechanismen", Spektrum-Verlag, **1996**, S. 451 ff.
- ¹⁰¹ Sonogashira, K. in: *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Diederich, F.; Stand, P.J (ed.), **1998**, Wiley-VCH, Weinheim, 203 - 230.